

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

LÍDIA MARIA CARNEIRO DA FONSECA

**EFEITOS DA ATELECTASIA SOBRE A LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELA
VENTILAÇÃO MECÂNICA EM UM MODELO DE LESÃO PULMONAR AGUDA
INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO**

JUIZ DE FORA
2023

LÍDIA MARIA CARNEIRO DA FONSECA

**EFEITOS DA ATELECTASIA SOBRE A LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELA
VENTILAÇÃO MECÂNICA EM UM MODELO DE LESÃO PULMONAR AGUDA
INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde – área de concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para obtenção do título de Doutora em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro
Coorientador: Prof. Dra. Leda Marília Fonseca Lucinda

**JUIZ DE FORA
2023**

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Carneiro da Fonseca, Lídia Maria .
EFEITOS DA ATELECTASIA SOBRE A LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELA VENTILAÇÃO MECÂNICA EM UM MODELO DE LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO / Lídia Maria Carneiro da Fonseca. -- 2023. 86 p.

Orientador: Bruno Valle Pinheiro
Coorientadora: Leda Marília Fonseca Lucinda
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, 2023.

1. síndrome do desconforto respiratório agudo. 2. lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica. 3. atelectasia pulmonar. 4. lipopolissacarídeo. I. Valle Pinheiro, Bruno , orient. II. Fonseca Lucinda, Leda Marília, coorient. III. Título.

LÍDIA MARIA CARNEIRO DA FONSECA

**EFEITOS DA ATELECTASIA SOBRE A LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELA
VENTILAÇÃO MECÂNICA EM UM MODELO DE LESÃO PULMONAR AGUDA
INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde – área de concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para obtenção do título de Doutora em Saúde.

Aprovada em: 13/11/2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro – Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Maycon de Moura Reboredo
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Erich Vidal Carvalho
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Fábio Ferreira Amorim
Escola Superior de Ciências da Saúde

Prof. Dr. Jaime Retamal
Pontifícia Universidade Católica do Chile



Documento assinado eletronicamente por **Fábio Ferreira Amorim, Usuário Externo**, em 14/11/2023, às 12:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leda Marília Fonseca Lucinda, Professor(a)**, em 14/11/2023, às 15:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maycon de Moura Reboredo, Professor(a)**, em 15/11/2023, às 11:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Bruno do Valle Pinheiro, Professor(a)**, em 16/11/2023, às 09:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Erich Vidal Carvalho, Professor(a)**, em 16/11/2023, às 16:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jaime, Usuário Externo**, em 28/11/2023, às 08:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Uffj (www2.uffj.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1575756** e o código CRC **42C9F64C**.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Raimundo e Ana Lúcia, pelo inesgotável empenho em me guiar pelo caminho dos estudos e aos meus irmãos, Ana Alice e João Pedro, companheiros nesta caminhada. Ao meu esposo João Victor e meus filhos João Henrique e Pedro Antônio pelo amor e todo apoio prestado.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro pela orientação inteligente e impecável deste trabalho, por ser um exemplo que eu procuro sempre seguir e por transmitir a mim a vontade de continuar estudando.

À minha coorientadora Prof^ª. Dra. Leda Marília Fonseca Lucinda pela valiosa orientação durante a condução do trabalho sobretudo na realização dos experimentos e análise histológica.

Ao Prof. Dr. Maycon de Moura Reboredo pela importante orientação durante a condução dos experimentos e análise estatística.

Ao Prof. Dr. Erich Vidal de Carvalho e Prof. Dr. Edimar Pedrosa Gomes por serem fonte de orientação, ajuda e incentivo para o meu crescimento pessoal e profissional.

À Thais Fernanda Fazza e aos acadêmicos Matheus Pinto Botelho e Gabrielle Moura Lopes pela ajuda fundamental durante execução dos experimentos.

Ao Bruno Curty Bergamini pela ajuda nos experimentos e execução da análise da mecânica respiratória.

Aos demais colegas e acadêmicos do Núcleo de Pneumologia, pelo aprendizado constante durante as nossas reuniões.

Aos integrantes do Centro de Biologia da Reprodução da UFJF que nos acolheram permitindo a execução dos nossos experimentos.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG)
pelo apoio financeiro para execução deste projeto.

RESUMO

Introdução: A distribuição da lesão pulmonar na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é heterogênea ocorrendo áreas atelectasiadas nas porções dorsais. Essas áreas podem potencializar a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (VILI) visto que as pressões geradas durante a abertura de alvéolos adjacentes aos colapsados são muito maiores que as geradas globalmente. A ocorrência do atelectrauma pela multiplicação do *stress* pulmonar na interface entre pulmão normoaerado e atelectasiado encontra apenas embasamento teórico e ainda não foi claramente demonstrada.

Objetivo: Comparar a lesão pulmonar após um período de ventilação mecânica (VM) entre as regiões periatelectasia e de pulmão normoaerado de ratos com pulmão saudável ou com lesão pulmonar aguda (LPA) induzida por lipopolissacarídeo (LPS) intraperitoneal em um modelo de atelectasia induzida por bloqueio brônquico.

Métodos: Vinte e quatro ratos Wistar foram distribuídos em 4 grupos: controle de LPA e de atelectasia (SAL-C); controle de LPA com atelectasia (SAL-AT); LPA sem atelectasia (LPS-C) e LPA com atelectasia (LPS-AT). A LPA foi induzida pela injeção intraperitoneal de LPS. Após 24h, a atelectasia foi induzida pela introdução de êmbolo através da traqueia, até sua impactação na árvore brônquica (SAL-AT e LPS-AT). A seguir, os animais foram submetidos a VM protetora por duas horas com monitorização da mecânica pulmonar. Duas regiões pulmonares de interesse foram submetidas a análise histológica pela aplicação do escore de LPA: pulmão normoaerado e região de periatelectasia.

Resultados: O escore de lesão pulmonar foi significativamente maior no grupo LPS-C ($0,41 \pm 0,13$) em comparação com seu controle SAL-C ($0,15 \pm 0,51$) ($p < 0,05$). As áreas periatelectasia apresentaram maior lesão pulmonar que as normoaeradas, tanto

no grupo SAL-AT ($0,44 \pm 0,06 \times 0,27 \pm 0,74$; $p < 0,05$) quanto no grupo LPS-AT ($0,56 \pm 0,09 \times 0,35 \pm 0,04$; $p < 0,05$). A lesão nas áreas periatelectasia foi maior no grupo LPS-AT comparado ao grupo SAL-AT ($0,56 \pm 0,09 \times 0,44 \pm 0,06$; $p < 0,05$).

Conclusão: A atelectasia potencializou a lesão pulmonar ao seu redor durante um período de VM. A lesão foi mais importante nos pulmões previamente lesados por LPS.

Palavras-chave: Síndrome do desconforto respiratório agudo, lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica, atelectasia pulmonar, lipopolissacarídeo.

ABSTRACT

Introduction: In acute respiratory distress syndrome (ARDS), the lungs have a heterogeneous distribution of volumes and stress and thus, even protective ventilatory parameters such as low tidal volumes and limited plateau pressure might lead to lung injury. A theoretical model proposes that the transpulmonary pressure is not the same in the whole lung but it is multiplied in the interface between open and collapsed lung. Therefore, atelectatic areas could act as stress concentrators and triggers for ventilator induced lung injury (VILI).

Objective: To compare lung injury between the periatelectasis and normoerated lung regions in a model of atelectasis in rats with previously healthy lungs or acute lung injury (ALI) induced by lipopolysaccharides (LPS).

Methods: Twenty-four rats were randomized into four groups, each of them with 6 animals: control for ALI and atelectasis (SAL-C); control for ALI with atelectasis (SAL-AT); ALI and control for atelectasis (LPS-C) and ALI with atelectasis (LPS-AT). ALI was induced by intraperitoneal injection of LPS. After 24 hours, atelectasis was induced by bronchial blocking. Animals underwent mechanical ventilation for 2 hours with protective parameters and the respiratory mechanics was monitored during this period. Thereafter, histologic analysis of two regions of interest, periatelectasis and normoerated lung contralateral to atelectasis, was performed.

Results: Lung injury score was significantly higher in the group LPS-C (0.41 ± 0.13) compared to its control SAL-C (0.15 ± 0.51) ($p < 0.05$). Periatelectasis regions showed higher lung injury score compared to the normoerated regions in both groups SAL-AT (0.44 ± 0.06 x 0.27 ± 0.74 ; $p < 0.05$) and LPS-AT (0.56 ± 0.09 x 0.35 ± 0.04 ; $p < 0.05$). Lung injury score in periatelectatic regions were higher in the group LPS-

AT (0.56 ± 0.09) compared to periatelectatic region of the group SAL-AT (0.44 ± 0.06) ($p < 0.05$).

Conclusion: Atelectasis may cause injury to the surrounding tissue after a period of mechanical ventilation with protective parameters. Its effect was more significant in previously injured lungs.

Keywords: Acute Respiratory Distress Syndrome, Ventilator-Induced Lung Injury, pulmonary atelectasis, lipopolysaccharides.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	SISTEMA DE ESCORE DE LESÃO PULMONAR	58
----------	---	----

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	FORMAÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS	53
FIGURA 2	LINHA DO EXPERIMENTO AO LONGO DO TEMPO	54

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATS	<i>American Thoracic Society</i>
APACHE II	<i>Acute physiology and chronic health evaluation</i>
DAD	Dano alveolar difuso
ΔP	<i>Driving pressure</i>
CBR	Centro de Biologia da Reprodução
Esr	Elastância do sistema respiratório
FR	Frequência respiratória
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
I:E	Relação inspiração e expiração
IFN- α	Interferon α
IFN- γ	Interferon γ
IL-1	Interleucina 1
IL-1 α	Interleucina 1 α
IL-1 β	Interleucina 1 β
IL-3	Interleucina 3
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
LBA	Lavado broncoalveolar
LPA	Lesão pulmonar aguda

LPS	Lipopolissacáride
MIF	Fator inibidor de macrófago
MIP2	Proteína inflamatória de macrófagos 2
MMP	Metaloproteinase
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
NF κ - β	Fator de transcrição nuclear κ - β
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PaO ₂ /FiO ₂	Relação entre a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e a fração inspirada de oxigênio
PaCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
P _{aw}	Pressão nas vias aéreas
PCR	Proteína C reativa
PEEP	Pressão expiratória final positiva
PI	Pressão transpulmonar
P _{mean}	Pressão média nas vias aéreas
P _{pico}	Pressão de pico nas vias aéreas
P _{plat}	Pressão de platô
P _{pl}	Pressão pleural
R _{sr}	Resistência do sistema respiratório
SF 0,9%	Solução fisiológica a 0,9%
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
TC	Tomografia computadorizada
TLR4	Receptor <i>toll-like 4</i>
TLR2	Receptor <i>toll-like 2</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa

PET	Tomografia por emissão de pósitrons
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UI	Unidades internacionais
VM	Ventilação mecânica
VILI	<i>Ventilator-induced lung injury</i>
V/Q	Relação entre a ventilação e a perfusão
V_T	Volume corrente
V_0	Volume em repouso

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	A LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELA VENTILAÇÃO MECÂNICA	16
2.1.1	BAROTRAUMA E VOLUTRAUMA	17
2.1.2	BIOTRAUMA	21
2.1.3	ATELECTRAUMA	23
2.1.3.1	EVIDÊNCIAS PARA A OCORRÊNCIA DO ATELECTRAUMA	25
2.2	ESTRUTURA PULMONAR E AS FORÇAS QUE NELA ATUAM DURANTE A VENTILAÇÃO MECÂNICA	29
2.3	SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO (SDRA)	34
2.3.1	DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO DA SDRA	35
2.3.2	FISIOPATOLOGIA DA SDRA	36
2.3.3	SDRA E VENTILAÇÃO MECÂNICA	39
2.4	MODELOS EXPERIMENTAIS DE LESÃO PULMONAR AGUDA E ATELECTASIA	43
3	JUSTIFICATIVA	47
4	HIPÓTESE	48
5	OBJETIVOS	49

6	MÉTODOS	50
6.1	ANIMAIS	50
6.2	PROTOCOLO EXPERIMENTAL	50
6.3	PROTOCOLO EXPERIMENTAL PARA INDUÇÃO DE SEPSE E LPA	51
6.4	PROTOCOLO EXPERIMENTAL PARA INDUÇÃO DA ATELECTASIA E PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS	51
6.5	VENTILAÇÃO MECÂNICA	52
6.6	GRUPOS EXPERIMENTAIS	53
6.7	EUTANÁSIA E COLETA DE MATERIAL PARA ANÁLISES ..	54
6.8	VARIÁVEIS ANALISADAS	54
6.8.1	MECÂNICA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO	55
6.8.2	ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA	56
6.8.2.1	ANÁLISE DO DANO TECIDUAL PULMONAR	57
6.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA	58
7	RESULTADOS E DISCUSSÃO	60
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
9	CONCLUSÃO	63
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
	APÊNDICES	76
	ANEXOS	97

1 INTRODUÇÃO

A ventilação mecânica (VM) é um suporte essencial a vida de pessoas com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), pois é capaz de garantir a manutenção das trocas gasosas e reduzir o trabalho respiratório enquanto ocorre a resolução do quadro (1). Entretanto, a VM pode causar o desenvolvimento de lesão pulmonar ou agravar a lesão preexistente, levando à condição denominada lesão pulmonar induzida pelo ventilador mecânico (VILI, do inglês *ventilator-induced lung injury*) (2,3).

Todos os mecanismos implicados na fisiopatologia da VILI envolvem o estresse mecânico gerado pela pressão transpulmonar necessária para a expansão alveolar durante a oferta do volume corrente (V_T) (4). A lesão resulta então da distensão excessiva do parênquima pulmonar, acima da capacidade de alongamento das fibras colágenas que compõem o arcabouço conjuntivo dos pulmões (2). No volutrauma e barotrauma, a aplicação de altos V_T ou altas pressões inspiratórias, respectivamente, resulta na ruptura da estrutura pulmonar (3). No biotrauma, a distensão da matriz extracelular é percebida pelas células nela ancoradas, o que leva a transdução de sinais capaz de ativar a cascata inflamatória (4–6).

O conhecimento desses mecanismos levou à instituição de estratégias ventilatórias protetoras, como a limitação do V_T , da pressão de platô (P_{plat}) e da pressão de distensão (ou *driving pressure*, ΔP), as quais se associaram a redução da mortalidade na SDRA (7–9). Entretanto, o pulmão da SDRA é marcado pela heterogeneidade na distribuição dos volumes, havendo unidades alveolares com diferentes graus de distensão e colapso. Isso faz com que o estresse gerado em cada região pulmonar em resposta à aplicação da pressão transpulmonar seja bastante

variável (10–12). Assim, é possível que, mesmo durante o emprego de estratégias ventilatórias que limitem a pressão transpulmonar, determinadas áreas ainda sejam expostas a níveis de estresse mecânico suficientes para a ocorrência da VILI.

Áreas particularmente suscetíveis a maior estresse são aquelas adjacentes a unidades alveolares colapsadas, onde pode ocorrer o atelectrauma. Durante a inspiração, a abertura dessas unidades se dá às expensas de estresse multiplicado que causa distensão e lesão dos alvéolos abertos ao seu redor. Áreas de atelectasia funcionariam então como multiplicadores de estresse sendo um gatilho para ocorrência de VILI, caracterizando o atelectrauma (2,13).

A possibilidade da ocorrência do atelectrauma é, entretanto, baseada em ideias teóricas, a partir do modelo desenvolvido por Mead *et al.* e da Lei de Laplace (13,14). Mead *et al.* propuseram um modelo teórico segundo o qual a distribuição da pressão transpulmonar pelo parênquima pulmonar se dá de forma heterogênea, fazendo com que algumas regiões pulmonares sejam submetidas a estresse multiplicado e, portanto, potencialmente lesivo. Esses autores estimaram que a pressão alveolar na junção entre uma área completamente atelectasiada e outra expandida é até cinco vezes maior do que a globalmente aplicada (14). Essas ideias são reforçadas pela Lei de Laplace, segundo a qual a pressão necessária para induzir alterações de volume em um alvéolo depende do seu raio inicial. Ou seja, alvéolos colapsados ou com pouco volume ao final da expiração e, portanto, com menor raio, requerem maiores pressões inspiratórias para a sua abertura (13).

As evidências para a ocorrência do atelectrauma além do campo teórico são, entretanto, escassas. Essas baseiam-se em trabalhos experimentais que mostraram que o emprego de estratégias capazes de prevenir o colapso alveolar ao final da expiração, tais como, PEEP elevada e manobras de recrutamento, foram capazes de

atenuar ou impedir o desenvolvimento de lesão pulmonar em animais com pulmões previamente lesados e sadios ventilados com altas pressões inspiratórias e altos volumes correntes (15–21). Entretanto, esses estudos não foram capazes de demonstrar maior lesão onde acredita-se que ocorra a multiplicação de estresse, a região ao redor da atelectasia. Retamal *et al.* criaram um modelo de atelectasia não lobar por bloqueio brônquico em animais com pulmões sadios e os ventilou com parâmetros sabidamente lesivos. Foi encontrado um predomínio de lesão no tecido pulmonar da região periatelectasia, sugerindo que aí possa de fato haver a multiplicação de estresse sugerida pelo modelo teórico de Mead *et al.* (22).

Não se sabe, entretanto, como se dá a distribuição da lesão pulmonar durante a VM em condições que se se aproximam mais da prática clínica, nas quais pulmões previamente inflamados são ventilados com parâmetros protetores. Nossa hipótese é de que mesmo com o emprego de parâmetros ventilatórios protetores, que limitem a pressão transpulmonar, o estresse mecânico gerado ao redor das áreas de atelectasia seja suficiente para gerar lesão ao tecido pulmonar em pulmões previamente inflamados.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELA VENTILAÇÃO MECÂNICA

Há cerca de 70 anos a VM foi aperfeiçoada e passou a ser utilizada em larga escala no cuidado de pessoas com insuficiência respiratória, dando origem à terapia intensiva tal qual conhecemos hoje (23). Entretanto, enquanto a VM trazia um importante avanço para a medicina, com aumento substancial da sobrevivência do doente crítico, nasciam preocupações acerca dos possíveis efeitos deletérios da ventilação com pressão positiva. Esses envolviam alterações hemodinâmicas resultantes da alta pressão intratorácica, fibrose pulmonar devido às altas frações inspiradas de oxigênio e lesão pulmonar pelo efeito mecânico da ventilação sobre os pulmões (24,25). Hoje, a VM permanece como suporte fundamental ao doente crítico com insuficiência respiratória, porém, apesar do progresso no aperfeiçoamento dos aparelhos e dos modos ventilatórios e do emprego de estratégias ventilatórias chamadas protetoras, a possibilidade do surgimento de lesão pulmonar (ou piora de uma lesão preexistente) durante a VM ainda é uma realidade. Esta condição é denominada lesão pulmonar induzida pelo ventilador mecânico (VILI, do inglês *ventilator-induced lung injury*) e vem sendo extensamente estudada (2,3).

A fisiopatologia da VILI inclui diferentes vias que atuam de forma sinérgica e contribuem de forma variada para o desenvolvimento da lesão final. Essas vias foram denominadas barotrauma e volutrauma, resultantes da aplicação no parênquima pulmonar de pressão ou volume excessivos (3,4); atelectrauma, resultante da ocorrência de estresse de cisalhamento na interface entre unidades alveolares abertas e colapsadas (13); e biotrauma, traduzido pela participação de uma atividade

inflamatória em resposta aos efeitos mecânicos citados anteriormente (26). Do ponto de vista histopatológico, a VILI caracteriza-se pelo comprometimento da integridade do endotélio vascular e do epitélio pulmonar e compartilha com a SDRA muitos dos seus aspectos patológicos (27,28).

2.1.1 BAROTRAUMA E VOLUTRAUMA

O conhecimento de que a aplicação de pressão positiva aos pulmões poderia resultar em lesão precede a ampla utilização da VM e foi registrado no trabalho de Fothergill que, em 1744, relatou o sucesso obtido na ressuscitação de um trabalhador em minas de carvão em parada respiratória feita com respiração boca a boca. O autor justificou a não utilização de foles para a insuflação pulmonar do paciente, pois as altas pressões geradas por este aparato poderiam levar a lesão dos pulmões (29). Já em 1912 Whoolsey relatou a ocorrência de pneumotórax em pacientes que tiveram o tórax insuflado com pressão positiva durante anestesia (30). Apesar desses registros, inicialmente, os efeitos deletérios mais temidos da VM eram instabilidade hemodinâmica e fibrose pulmonar devido às altas frações inspiradas de oxigênio (24).

Ao longo da década de 1970 houve crescente preocupação acerca dos efeitos mecânicos da VM sobre os pulmões e estes foram a princípio denominados barotrauma. Esta condição se devia à ruptura alveolar com subsequente fuga aérea para além dos pulmões em pacientes ventilados com pressão positiva e se manifestava como pneumotórax, pneumomediastino ou enfisema de subcutâneo (31). O nome barotrauma originou-se do fato de a lesão pulmonar durante a VM ser consequência das altas pressões impostas ao sistema respiratório, o que foi demonstrado em estudos experimentais. Marcotte *et al.* demonstraram a ocorrência

de enfisema do interstício pulmonar em cães ventilados com pressões de pico acima de 33 cm H₂O (32). Lenaghan *et al.* demonstraram a ocorrência de ruptura do parênquima pulmonar distal ao bronquíolo terminal em cães normotensos ventilados com pressões de pico acima de 65 cm H₂O e em cães hipotensos ventilados com pressões de pico acima de 31 cm H₂O (33).

Macklin *et al.* já haviam tentado explicar o mecanismo pelo qual se dava o barotrauma. Para estes autores, quando o gradiente de pressão intersticial excedesse um certo nível crítico, tal como ocorre durante a VM, sobretudo quando empregadas altas pressões, ocorreria a ruptura dos alvéolos adjacentes ao septo interlobular e ao tecido conectivo perivascular, com passagem de ar do espaço aéreo para o interstício e daí para o hilo e espaço pleural resultando em pneumotórax e pneumomediastino (34).

Ao longo da década de 1970, diversos trabalhos mostraram que a ruptura do espaço aéreo durante a VM observado nos estudos experimentais também ocorria na prática clínica. Nesses trabalhos clínicos, a incidência de pneumotórax, pneumomediastino e enfisema de subcutâneo, o barotrauma, variou de 0,5% a 38% entre pacientes submetidos à VM e relacionou-se sobretudo ao uso do modo volume controlado, situação em que maiores pressões inspiratórias eram empregadas (31,35–39).

Embora o termo barotrauma incluísse apenas as manifestações da fuga aérea para além do alvéolo (pneumotórax, pneumomediastino e enfisema de subcutâneo), o emprego de altas pressões inspiratórias durante a VM, ainda que não levasse à ruptura alveolar, poderia resultar em outras formas de lesão pulmonar mais sutis e não clinicamente aparentes. Diversos estudos experimentais com animais ventilados com altas pressões encontraram dano a barreira alvéolo capilar demonstrado por

maior permeabilidade a solutos, às vezes com formação de edema, alterações na mecânica pulmonar e na ação do surfactante, gerando um quadro semelhante à SDRA (37–42).

Webb e Tierney foram os primeiros autores a demonstrar que a VM com altas pressões resulta em edema pulmonar mesmo sem a ocorrência do clássico barotrauma. Neste trabalho, ratos foram ventilados com diferentes combinações de pressão inspiratória e PEEP e foi observado que animais ventilados com pressões de 30 ou 45 cm H₂O, com ou sem PEEP, desenvolveram edema perivascular, enquanto aqueles ventilados com pressão de 45 cm H₂O e sem PEEP apresentaram também edema alveolar. Ao contrário, não houve formação de edema nos animais ventilados com pressão mais baixa (14 cm H₂O) e nenhum animal com edema desenvolveu barotrauma expresso como pneumotórax, pneumomediastino e enfisema de subcutâneo (18). Mais tarde Dreyfuss *et al.* não só confirmaram a formação de edema pulmonar em ratos ventilados com as mesmas pressões inspiratórias (45 cm H₂O), como também demonstraram, *in vivo*, evidência morfológica de lesão do endotélio e epitélio, assim como aumento da permeabilidade da barreira alvéolo capilar a albumina (40). Dessa forma, seu trabalho forneceu substrato para a hipótese de que um dos fatores responsáveis pelo edema pulmonar seria a lesão da sua microvasculatura, resultando em aumento da permeabilidade vascular e consequente extravasamento de fluido para interstício e alvéolos, tal como ocorre na SDRA. Outros autores corroboraram tais achados e também demonstraram aumento da permeabilidade do epitélio e endotélio alveolares em animais expostos a altas pressões inspiratórias (41–44).

As consequências deletérias da VM para os pulmões foram, por um tempo, atribuídas somente ao emprego de altas pressões inspiratórias, até que Dreyfuss *et*

al. conseguiram dissociar pressão inspiratória e V_T e avaliar o efeito de cada um desses fatores mecânicos de forma isolada sobre os pulmões. Para tanto, esses autores repetiram seus experimentos com animais ventilados com altas pressões, porém desta vez introduziram a PEEP e adicionaram um grupo de animais com tórax enfaixado. Este grupo, apesar de ser ventilado com altas pressões em vias aéreas, apresentava baixos V_T devido à impossibilidade de expansão do tórax. Como resultado, os animais com tórax contido e, portanto, com alta pressão, porém baixo V_T , não desenvolveram edema ou lesão vascular. Já o grupo sem contenção do tórax, quando ventilado com altas pressões inspiratórias e altos V_T , desenvolveram lesão pulmonar. Este trabalho demonstrou que talvez o fator determinante para lesão pulmonar em pacientes em VM seria hiperinsuflação decorrente do emprego de altos V_T e não as altas pressões, dando origem ao termo volutrauma (20). Embora o volutrauma tenha nascido a partir do trabalho de Dreyfuss, previamente, Egan *et al.* já haviam demonstrado que para a ocorrência da lesão pulmonar era necessário que a aplicação de altas pressões resultasse em sobredistensão alveolar. Esses autores ventilaram coelhos com aplicação de uma mesma pressão (40 cm H₂O) ao pulmão inteiro, limitado pela caixa torácica, e apenas a uma porção isolada do pulmão sem a limitação da caixa torácica, e, portanto, com maior possibilidade de expansão sobre os alvéolos vizinhos. A ventilação da porção isolada do pulmão resultou em maior distensão alveolar e apenas esses animais desenvolveram lesão pulmonar expressa por aumento da permeabilidade do epitélio respiratório (42). Posteriormente, Hernandez *et al.* e Carlton *et al.* também isolaram os fatores volume e pressão ventilando animais com e sem contenção do tórax e corroboraram os achados prévios, mostrando que altas pressões não acompanhadas de altos V_T não resultavam em lesão pulmonar (45,46).

2.1.2 BIOTRAUMA

Estudos posteriores mostraram que o emprego de forças mecânicas extremas (altos V_T e altas pressões inspiratórias) durante a VM pode resultar em lesão dos pulmões não somente por efeito mecânico direto sobre a estrutura pulmonar levando à sua ruptura, mas também pode deflagrar uma resposta inflamatória que contribui para a lesão. Por este mecanismo, o estiramento pulmonar, mesmo que em magnitude insuficiente para romper a sua estrutura, atua sobre as células e tecidos como um sinal biológico, pelo fenômeno da mecanotransdução. Esse sinal é capaz de levar a alterações na expressão gênica e no metabolismo celular que resulta na ativação de uma cascata inflamatória. Essa via inflamatória da VILI foi denominada biotrauma e dela participam células e mediadores inflamatórios, que atuam tanto a nível pulmonar quanto sistêmico (4–6,47).

A possibilidade da presença de um processo inflamatório na fisiopatologia da VILI começou a ser aventada quando alguns estudos experimentais mostraram a participação de granulócitos na patogênese dessa lesão. Hamilton *et al.* encontraram grande número de granulócitos em meio a pulmões lesados durante a VM (48). A partir deste achado, Kawano *et al.* demonstraram que coelhos com depleção de granulócitos não desenvolviam lesão pulmonar durante a VM, diferentemente dos animais sem a depleção, levando à conclusão de que a VILI nesses animais foi provavelmente mediada por granulócitos ativados (49). Além disso, o papel dessas células no desenvolvimento de lesão pulmonar induzida por outros fatores além da VM, tais como endotoxemia e embolização, já havia sido demonstrado anteriormente (26,50,51).

Tremblay *et al.*, partindo desses achados, realizaram um estudo experimental *ex-vivo*, com pulmões de rato que receberam lipopolissacarídeo (LPS) por via endovenosa ou não, submetidos a VM com diferentes ajustes. Os pulmões ventilados com parâmetros mais extremos, que resultavam em sobredistensão e abertura e fechamento cíclico dos alvéolos (altos V_T , 40 ml/Kg e zero PEEP), apresentaram maior nível de citocinas inflamatórias (IL-1 β , TNF- α , IL-6, MIP-2, IFN- γ , IL-10) no lavado broncoalveolar (LBA), quando comparados aos pulmões ventilados com PEEP de 10 cm H₂O e V_T mais baixo (15 ml/Kg). Os animais que receberam estímulo inflamatório com LPS por via endovenosa apresentaram aumento ainda mais expressivos de TNF- α e MIP-2 independente da estratégia ventilatória. Este estudo mostrou que a VM com parâmetros mais agressivos, por si só, é capaz de deflagrar uma resposta inflamatória pulmonar (26). Outros trabalhos experimentais corroboraram seus achados, mostrando que a VM com altos V_T resultava em elevação de citocinas no LBA (52–54). Por outro lado, o emprego de estratégias protetoras, como o uso da PEEP, relacionou-se a menor aumento de citocinas inflamatórias no LBA (17,55). A possibilidade de participação das citocinas no processo fisiopatológico da VILI foi reforçada por estudos experimentais que buscaram anular o efeito do TNF- α e da IL-1 a partir do pré-tratamento de animais com antagonistas do receptor da IL-1 ou com anti-TNF- α . O bloqueio da ação dessas citocinas resultou em menos lesão pulmonar (56,57)

A hipótese de que o estiramento do epitélio pulmonar que ocorre durante a VM leve a ativação da cascata inflamatória foi também testada *ex-vivo*, em culturas de células. Células epiteliais alveolares submetidas a estiramento apresentaram produção aumentada de IL-8, um importante quimioatrativo de neutrófilos (58). Quando vários tipos celulares foram expostos a estiramento cíclico, os macrófagos

mostraram-se como as células mais importantes na secreção da IL-8 (59). Mais tarde foi demonstrada uma importante participação do epitélio respiratório submetido a estratégias ventilatórias sabidamente lesivas na produção de IL-6 e TNF- α (16).

Acredita-se que a resposta inflamatória deflagrada nos pulmões pela VM não permanece restrita a este órgão, mas estende-se para outros órgãos e assim contribui para a ocorrência da síndrome da disfunção de múltiplos órgãos. Chiumello *et al.* avaliaram a resposta inflamatória a diferentes estratégias ventilatórias com alto e baixo V_T , com e sem PEEP, e encontraram maiores títulos de citocinas não só no LBA, mas também na circulação sistêmica dos animais ventilados com altos V_T e sem PEEP (17).

2.1.3 ATELECTRAUMA

Mais recentemente, o atelectrauma foi proposto como mais um mecanismo implicado na fisiopatologia da VILI. Esse ocorre pela multiplicação da força de distensão alveolar nas regiões adjacentes às áreas de atelectasia. Além disso, a abertura e fechamento cíclicos de alvéolos que ocorre quando unidades alveolares recrutadas na inspiração não são mantidas abertas na expiração fazem com que a multiplicação do estresse nessas regiões ocorra de forma repetida a cada ciclo respiratório (13,14,22). A possibilidade da ocorrência do atelectrauma foi inicialmente baseada em ideias teóricas a partir do modelo desenvolvido por Mead *et al.* e da Lei de Laplace (13,14). Mead *et al.* propuseram um modelo teórico segundo o qual a distribuição da pressão transpulmonar pelo parênquima pulmonar se dá de forma heterogênea, fazendo com que algumas regiões pulmonares sejam submetidas a estresse multiplicado e, portanto, potencialmente lesivo. Esse modelo serviu de

embasamento teórico para o atelectrauma. Para desenvolvê-lo os autores apoiaram-se nas considerações seguintes. A força que atua sobre o parênquima pulmonar para distendê-lo é a pressão transpulmonar, ou seja, a diferença de pressão entre as vias aéreas e o espaço pleural. Em um primeiro momento pode-se assumir que o estresse se distribui de forma uniforme a todas as unidades alveolares. Entretanto, em um pulmão heterogêneo, com unidades alveolares com diferentes graus de distensão e colapso, a pressão transpulmonar é variável e, em cada região pulmonar, o estresse depende do raio dos alvéolos vizinhos. Quando uma região pulmonar modifica seu grau de distensão para mais ou para menos, o estresse na superfície externa a essa região, que atua sobre os alvéolos ao seu redor, ocorre de forma a se opor à direção da mudança na distensão. Ou seja, se uma região pulmonar se encontra atelectasiada, a força que atua na sua superfície externa tende a distender os alvéolos ao seu redor, levando-os ao sentido oposto ao colapso. Assim, alvéolos ao redor de áreas de atelectasia estariam sujeitos a altas pressões transpulmonares e por isso seriam mais propensos a lesão durante a VM. Partindo dessas premissas, Mead não só propôs que áreas pulmonares colapsadas funcionariam como multiplicadores de estresse ao seu redor, como calculou a magnitude dessa multiplicação, que seria de quatro a cinco vezes a pressão transpulmonar (14).

O conhecimento da lei de Laplace auxilia na compreensão do papel do colapso alveolar na multiplicação da pressão transpulmonar proposto por Mead. Segundo Laplace, $P = 2\gamma/r$, em que P é a pressão necessária para estabilizar o alvéolo, γ é a tensão superficial ar-líquido e r é o raio do alvéolo (13). Daí, a pressão crítica de abertura alveolar é inversamente proporcional ao raio do alvéolo. Assim, a pressão necessária para induzir alterações de volume em um alvéolo depende do seu raio inicial, ou seja, alvéolos colapsados ou com pouco volume ao final da expiração e,

portanto, com menor raio, requerem maiores pressões inspiratórias para a sua abertura.

Da lei de Laplace compreende-se também que o surfactante pulmonar, ao reduzir a tensão superficial ar-líquido, leva a necessidade de menores pressões para abertura e estabilização alveolar (13). A abertura e fechamento cíclicos dos alvéolos, além de levar a aplicação de estresse repetido ao parênquima pulmonar, contribui para redução da ação do surfactante. Isso ocorre porque, quando o alvéolo se colapsa completa ou parcialmente, sua superfície interna torna-se menor que a área necessária para a distribuição do surfactante, o qual é expulso para fora do alvéolo e se perde em direção às vias aéreas (60–62). Assim, o processo de colapso e abertura alveolar resulta em aumento do estresse no parênquima pulmonar tanto pelo aumento da tensão superficial (pela depleção de surfactante), quanto pela redução do raio alveolar.

2.1.3.1 EVIDÊNCIAS PARA A OCORRÊNCIA DO ATELECTRAUMA

A possibilidade real de ocorrência do atelectrauma, além do campo teórico, foi inicialmente sugerida por diversos trabalhos experimentais que mostraram que o emprego da PEEP e assim, a prevenção do colapso alveolar ao final da expiração, foi capaz de atenuar ou impedir o desenvolvimento de lesão pulmonar em animais com pulmões previamente lesados e sadios ventilados com altas pressões inspiratórias e altos V_T . Em animais ventilados com altas pressões inspiratórias (45 cm H₂O), o emprego de uma PEEP de 10 cm H₂O foi capaz de prevenir a formação de edema pulmonar (18,20). Entretanto, esse efeito protetor da PEEP poderia dever-se não a menor estresse no parênquima pulmonar, mas a seus efeitos hemodinâmicos com

redução do retorno venoso. Essa hipótese foi reforçada pelo trabalho de Dreyfuss *et al.* que mostraram que embora animais ventilados com alta ou baixa PEEP apresentassem aumento da permeabilidade capilar pulmonar de mesma magnitude, apenas aqueles com PEEP baixa apresentavam edema, o que poderia ser justificado pela redução do retorno venoso ocasionada pela aplicação da PEEP (15). Entretanto, estudos posteriores com pulmões excisados e, portanto, sem os efeitos hemodinâmicos da PEEP, confirmaram o seu papel protetor (21). Além disso, menor inflamação, inferida por menor expressão de citocinas inflamatórias tanto nos pulmões quanto na circulação sistêmica foi encontrada em animais ventilados com alta PEEP, comparados àqueles ventilados com baixa PEEP (17,26).

O emprego da PEEP foi estudado de forma mais refinada no trabalho de Muscedere *et al.* (21). Em seus experimentos os autores testaram a hipótese de que a ventilação com volumes pulmonares baixos ao final da expiração resultaria em maior lesão pulmonar. Para tanto, os autores ventilaram, com diferentes níveis de PEEP, pulmões excisados e previamente lesados com depleção de surfactante por múltiplas lavagens pulmonares. Diferentemente dos demais trabalhos que escolheram um valor empírico para PEEP, estes autores utilizaram a curva pressão volume para determiná-lo, certificando-se assim que os pulmões ventilados com PEEP alta realmente teriam alvéolos mais abertos e estáveis. A PEEP foi então escolhida como um valor acima ou abaixo do ponto de inflexão inferior da curva. Seus experimentos mostraram que a ventilação com volumes pulmonares baixos ao final da expiração, ou seja, com a PEEP ajustada em um valor abaixo do ponto de inflexão inferior da curva, onde pequenas variações de volume requerem grandes variações de pressão, resultou em piora da complacência pulmonar e da lesão pulmonar preexistente.

Lichtwarck-Aschoff *et al.* trabalharam com níveis elevados de PEEP intrínseca de forma a não apenas prevenir o colapso, mas promover o recrutamento alveolar. Para tanto, desenvolveram o mesmo modelo de lesão pulmonar por depleção de surfactante em leitões que foram ventilados com cinco modos ventilatórios diferentes com ajustes da relação entre inspiração e expiração para manter uma pressão alveolar ao final da expiração em 16 cm H₂O e a PaCO₂ em torno de 30 mm Hg. Esse estudo mostrou que o ajuste da VM de forma a gerar uma PEEP intrínseca permitiu que amplitudes de pressão menores fossem necessárias para se chegar a níveis adequados de PaCO₂ e PaO₂. Logo após a indução da lesão pulmonar aguda, uma amplitude de pressão (pressão inspiratória menos pressão alveolar ao final da expiração) de cerca de 40 cm H₂O por cerca de 5 a 10 minutos foi necessária para abrir os pulmões colapsados. Após esse período, menores amplitudes de pressão, de 16 a 23 cm H₂O, foram suficientes para manter as trocas gasosas adequadas (19).

A lei de Laplace auxilia na compreensão dos mecanismos implicados nos achados de Lichtwarck-Aschoff *et al.* e Muscedere *et al.* Alvéolos colapsados possuem menor raio e são, portanto, mais difíceis de serem expandidos e mais instáveis. Assim, a expansão alveolar a partir do colapso se dá às expensas de maior gradiente de pressão e maior estresse é gerado no parênquima pulmonar. Ao promoverem a abertura e estabilidade alveolar, esses autores fizeram com que, menor *stress* fosse necessário para se chegar a um mesmo *strain*. Se aplicarmos a teoria de Mead, entende-se a importância de se trabalhar com amplitudes menores de pressão de distensão alveolar, pois em áreas de colapso essas podem ser ainda mais elevadas. Além disso, alvéolos instáveis estão sujeitos a abertura e fechamento cíclicos que resulta em estresse repetitivo e interfere na dinâmica e função do surfactante pulmonar.

O papel da atelectasia como um multiplicador de estresse e gatilho para lesão pulmonar durante a VM também pôde ser observado em alguns estudos que buscaram mapear a distribuição topográfica da lesão durante a VM e comparar a sua magnitude entre regiões com diferentes graus de colapso e distensão alveolar. Muitos desses trabalhos empregaram o modelo de lesão pulmonar induzido por múltiplas lavagens pulmonares, que leva à depleção de surfactante e caracteriza-se por uma distribuição heterogênea de volumes pulmonares, com grandes áreas de colapso alveolar nas regiões dependentes. Tsuchida *et al.*, empregando esse modelo, avaliaram a distribuição da lesão pulmonar em ratos ventilados com altos V_T (25 ml/kg) e uma PEEP de 5 cm H₂O. Além de encontrar maior lesão pulmonar, demonstrada por análise histológica e por expressão de marcadores inflamatórios nas regiões não dependentes, interessante foi demonstrada ausência de lesão nas regiões pulmonares atelectasiadas (63). Seus achados foram corroborados pelos de Borges *et al.*, que estudaram porcos também com lesão pulmonar induzida por depleção de surfactante ventilados com parâmetros lesivos (64). Esses autores encontraram maior inflamação nas regiões intermediárias, normoaeradas ou pobremente aeradas demonstrada pelo aumento da captação de glicose marcada na tomografia computadorizada por emissão de pósitrons. Rouby *et al.* em um estudo histológico do pulmão de pacientes com SDRA, ventilados com V_T de 9 a 12 ml/Kg, encontraram maior concentração de pseudocistos, um marcador da ocorrência de barotrauma, ao redor das áreas de atelectasia (65). Os resultados desses trabalhos estão de acordo com a explicação teórica do mecanismo do atelectrauma que apoia a ideia de que a multiplicação de estresse causada pela atelectasia resulta em dano às regiões vizinhas, fora da área colapsada. Além disso, o trabalho de Borges *et al.*, ao encontrar maior lesão nas regiões intermediárias entre a área de colapso e sobredistensão,

demonstra que diferentemente do que é proposto para o barotrauma e volutrauma, a lesão pulmonar pode ocorrer na ausência de sobredistensão alveolar.

Mais tarde, Retamal *et al.* desenvolveram um modelo de atelectasia induzido por bloqueio brônquico que permitiu avaliar de forma mais acurada a região de periatelectasia, onde acredita-se que atue a multiplicação de estresse causada pelas unidades alveolares colapsadas. Esse modelo resultou em uma pequena área de atelectasia não lobar em ratos com pulmões previamente saudáveis. Após um período de VM com parâmetros lesivos (V_T de 10 ou 20 ml/Kg), foi demonstrada maior lesão tecidual e maior expressão de marcadores inflamatórios na região periatelectasia comparada a uma região normoaerada, distante da atelectasia. Esses achados servem como evidência para a ocorrência do atelectrauma (22). Entretanto, assim como nos demais trabalhos citados, os animais foram ventilados com parâmetros de VM bastante lesivos, muito diferentes dos atualmente utilizados na prática clínica. Não foi demonstrado ainda se áreas de colapso alveolar quando submetidas a parâmetros ventilatórios considerados protetores seriam capazes de gerar estresse suficiente para a ocorrência de lesão pulmonar.

2.2 ESTRUTURA PULMONAR E AS FORÇAS QUE NELA ATUAM DURANTE A VM

A melhor compreensão da fisiopatologia da VILI e dos mecanismos implicados no atelectrauma requer o conhecimento das forças que atuam sobre a estrutura pulmonar durante a VM, das características das estruturas que compõem o tecido pulmonar e do comportamento biomecânico deste tecido em resposta à aplicação de tais forças.

O sistema respiratório é composto pelos pulmões e pela caixa torácica e a cada ciclo respiratório, durante a inspiração, essas estruturas se expandem e, durante a expiração, elas retornam para sua posição de repouso. Considerando-se esses dois componentes do sistema respiratório, a pressão imposta nas vias aéreas durante a fase inspiratória pode ser decomposta em duas frações: uma que atua para distender os pulmões e outra que vence a resistência imposta pela caixa torácica. Dessa forma, a força que de fato distende os alvéolos é a resultante da pressão imposta às vias aéreas pelo ventilador (P_{aw}) menos a pressão pleural (P_{pl}) e é denominada pressão transpulmonar. $PI = P_{aw} - P_{pl}$ (66).

Situações em que há maior pressão ou resistência da caixa torácica à expansão pulmonar resultam em menores pressões transpulmonares. Dessa forma pode-se compreender que durante os experimentos de Dreyfruss, ainda que os animais fossem ventilados com altas pressões presentes nas vias aéreas, essas eram contrapostas por uma alta pressão da caixa torácica que se encontrava enfaixada (20). Assim, nesses animais a pressão transpulmonar resultante era normal e não havia desenvolvimento de lesão pulmonar. Por outro lado, em pulmões heterogêneos, segundo a teoria de Mead *et al.*, a pressão transpulmonar pode estar multiplicada em alvéolos adjacentes às áreas de atelectasia (14). Portanto, o desenvolvimento de lesão pulmonar não depende da pressão aplicada nas vias aéreas, mas sim da pressão transpulmonar resultante.

Outra forma de compreender a atuação das forças sobre os pulmões é por meio da aplicação dos conceitos de *stress* e *strain*. *Stress* é definido como a tensão gerada por um material em resposta a aplicação de uma força dividida por sua área de secção transversal. Considerando os pulmões como o material que recebe tal força, o *stress* é traduzido como a pressão transpulmonar. Já o *strain* é definido como a deformação

do material que resulta do *stress* aplicado (67,68). Durante a VM, a pressão transpulmonar leva a deformação dos alvéolos a partir de um volume de repouso (V_0) até o seu enchimento pelo V_T . Dessa forma, o *strain* nos pulmões gerado pelo *stress* (pressão transpulmonar) é a variação do seu volume expressa como V_T/V_0 . Em seu estado de repouso, isto é, quando a musculatura da caixa torácica se encontra relaxada e a pressão nas vias aéreas iguala-se à pressão atmosférica, os pulmões ainda sofrem ação da P_{pl} fazendo com que seu volume de repouso V_0 não seja igual a zero, mas sim igual a sua capacidade residual funcional (69).

Durante a VM com pressão positiva, a elevação da pressão nas vias aéreas é obtida por meio do deslocamento de ar para dentro dos pulmões. Portanto, ao passo que os alvéolos se enchem de ar (*strain*), a pressão no sistema respiratório se eleva (*stress*). É possível então compreender que *stress* e *strain* são grandezas dependentes e resultantes uma da outra. Assim, com a introdução dos conceitos de *stress* e *strain*, os termos barotrauma e volutrauma perdem seu sentido, uma vez que a aplicação tanto de pressão quanto de volume aos pulmões resulta em um mesmo fenômeno: a deformação da estrutura pulmonar que, quando ocorre de forma excessiva, pode resultar em dano (2).

A relação entre o *stress* e o *strain* nos tecidos pode ser descrita por uma equação constitutiva. Equações constitutivas são empregadas para estabelecer a relação entre as variáveis mecânicas de um sistema físico. Elas descrevem o comportamento biomecânico do tecido, que depende apenas de sua organização molecular interna. Em outras palavras, a equação constitutiva permite prever a deformação do tecido (*strain*) em resposta à tensão a ele imposta (*stress*) (70).

Se considerarmos os pulmões como um material de comportamento elástico, sua equação constitutiva pode se basear na lei de Hooke que determina a deformação

(*strain*) sofrida por um corpo elástico (os pulmões) em resposta a aplicação de uma força (*stress*) (68, 69). Assim, de forma simplificada, equação constitutiva dos pulmões pode ser descrita como uma igualdade:

$$\text{Stress} = K \times \text{strain}$$

em que K é a elastância específica, uma constante intrínseca ao comportamento biomecânico do tecido pulmonar. Em termos práticos, K equivale à pressão transpulmonar gerada nos pulmões quando o V_T se iguala ao volume pulmonar de repouso. Ou seja, neste grau de deformação ou enchimento, os pulmões encontram-se com o dobro do seu volume em relação ao repouso (71). Entretanto, os pulmões, assim como a maior parte dos tecidos, têm um comportamento descrito como viscoelástico, o que faz com que a relação entre *stress* e *strain* seja na verdade não linear, tempo-dependente e apresente propriedades dinâmicas. Dessa forma, durante a aplicação de forças ao pulmão, podemos dividir seu comportamento em dois componentes: o viscoso e o elástico (72). O componente elástico, que obedece à lei de Hooke, pode ser descrito como uma mola em que toda a força aplicada para a alongar é gasta para que ela retorne ao seu repouso, não havendo assim dissipação de energia (68). Já o componente viscoso envolve a dissipação de energia de forma que, a cada vez que o pulmão se distende, alguma energia é dissipada em suas estruturas (72).

A incapacidade dos pulmões de armazenarem e utilizarem toda a energia aplicada para distendê-lo no seu retorno ao repouso faz com que mais pressão seja necessária para distender os pulmões do que para expirar o volume inspirado. Isso pode ser notado na curva pressão-volume, na qual a alça inspiratória é diferente da alça expiratória, sendo a área entre as duas curvas chamada histerese. A histerese deve-se ao comportamento viscoelástico dos pulmões e correlaciona-se com a

quantidade de energia dissipada no tecido pulmonar a cada ciclo. A importância de se compreender que ocorre uma perda de energia para o tecido pulmonar reside no fato de que essa energia leva à lesão pulmonar (73,74)

Esse comportamento biomecânico descrito para o tecido pulmonar resulta da combinação complexa das propriedades do seu interstício, parênquima, vias aéreas e da interface gás líquido onde há o surfactante (75). O interstício pulmonar é um tecido conjuntivo que envolve alvéolos, vasos e vias aéreas formando um arcabouço. Este tecido é composto por células, em sua maioria fibroblastos, miofibroblastos, monócitos e linfócitos, e por uma matriz extracelular formada principalmente por fibras de colágeno e elastina mergulhadas em uma base gelatinosa composta por proteoglicanas (76). As fibras de colágeno e elastina são responsáveis por suportar as forças aplicadas aos pulmões e por isso atuam como ponto central na determinação da relação entre *stress* e *strain* no tecido pulmonar. Essas fibras interagem entre si, modificam sua conformação durante a distensão alveolar e ditam a possibilidade de deformação da estrutura (*strain*) diante da aplicação de *stress* (75,77).

A observação do tecido pulmonar por microscopia permitiu conhecer melhor a disposição das fibras de colágenos e elastina na estrutura pulmonar. As fibras de colágeno estão presentes em um ou mais feixes ao redor dos ductos alveolares, de onde emitem ramos para as paredes alveolares. As fibras de elastina se dispõem de forma paralela às de colágeno obedecendo a mesma distribuição, ainda que de forma independente e sem se entrelaçarem. Nas paredes alveolares, as fibras advindas dos ductos alveolares encontram-se com outra rede de fibras que parte da pleura visceral (78,79). As fibras de elastina são elásticas e se alongam quando submetidas ao stress. Já as fibras de colágeno não são distensíveis, porém encontram-se enroladas e, durante a distensão alveolar que ocorre na inspiração, aumentam em comprimento ao

se desenrolarem. Assim, postula-se que a propriedade elástica do tecido pulmonar pode ser determinada pela elasticidade das fibras elásticas e pelo enrolar e desenrolar das fibras colágenas (80). Quando as fibras colágenas encontram-se completamente desenroladas, as fibras elásticas ainda possuem potencial de alongamento. Essa característica faz com que as fibras colágenas atuem como um limitador da extensão até a qual é possível distender os alvéolos (75,77,81). A aplicação adicional de força aos pulmões, quando não é mais possível desenrolar fibras colágenas, poderá causar a ruptura da estrutura pulmonar e conseqüentemente lesão pulmonar (2). A lesão pulmonar pode, entretanto, ocorrer mesmo antes da ruptura de fibras da sua estrutura, pois a distensão das células que se encontram ancoradas à sua matriz pode gerar estímulos que resultam na ativação da cascata inflamatória levando ao biotrauma (4,6,82). O conteúdo de ar nos pulmões no momento em que as fibras colágenas encontram-se completamente desenroladas equivale à capacidade pulmonar total. Dessa forma, para que não ocorra lesão, o *stress* gerado pela aplicação de uma força aos pulmões não deve resultar em *strain* que ultrapasse o limite de alongamento das fibras colágenas, ou a sua capacidade pulmonar total (67).

Assim, entende-se que nas regiões submetidas a pressões multiplicadas, como pode ocorrer em áreas adjacentes à atelectasia, o *stress* resultante poderia levar a lesão pulmonar por ruptura da estrutura pulmonar ou por deflagração de uma resposta inflamatória.

2.3 SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO (SDRA)

2.3.1 DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO DA SDRA

A SDRA é uma síndrome clínica complexa e heterogênea que resulta da lesão, de natureza inflamatória, da membrana alvéolo-capilar (barreira constituída pelo epitélio alveolar e endotélio) que leva ao aumento da permeabilidade capilar e formação de edema alveolar rico em proteínas. Clinicamente a SDRA manifesta-se por insuficiência respiratória aguda hipoxêmica (27,83). Além de compartilhar aspectos patológicos com a VILI, a SDRA pode facilitar a sua ocorrência (10,28). Embora tenha sido descrita há mais de 50 anos, sua fisiopatologia permanece não completamente conhecida e ainda não há tratamento específico para a condição (84). Assim, o cuidado do paciente com SDRA baseia-se no tratamento da causa de base e no emprego de VM para garantir a realização das trocas gasosas e reduzir o trabalho respiratório. Para que não haja piora da lesão pulmonar em função da VM, devem ser empregados parâmetros ventilatórios protetores além de um manejo conservador de fluidos (85,86).

O diagnóstico da SDRA baseia-se em critérios que compreendem as alterações clínicas, funcionais e radiológicas resultantes da inflamação difusa da membrana alvéolo-capilar. Atualmente, são empregados os critérios de Berlim para o seu diagnóstico: tempo de instalação de até uma semana, opacidades alveolares bilaterais na imagem do tórax que não podem ser completamente explicadas por insuficiência ventricular esquerda ou sobrecarga hídrica e $PaO_2/FiO_2 \leq 300$. Esta relação é ainda usada para classificar a SDRA como leve (PaO_2/FiO_2 entre 300 e 200) moderada (PaO_2/FiO_2 entre 200 e 100) e grave ($PaO_2/FiO_2 < 100$) (87).

2.3.2 FISIOPATOLOGIA DA SDRA

A SDRA pode resultar de fatores inflamatórios que agredem os pulmões de forma direta (causas pulmonares) ou indireta (causas extrapulmonares) (88). Entre as causas pulmonares estão as pneumonias, aspiração, contusão pulmonar, embolia gordurosa, quase afogamento e lesão de reperfusão. Entre as causas extrapulmonares estão a sepse, o choque circulatório, politrauma, múltiplas transfusões de hemoderivados, pancreatite aguda, circulação extracorpórea e queimaduras. Dentre essas, pneumonia e sepse são as mais comuns (89). As diferentes causas da SDRA têm em comum a ocorrência de uma resposta inflamatória desregulada nos pulmões que afeta sobretudo o endotélio e o epitélio aumentando a sua permeabilidade (27,89). Os fatores inflamatórios atuam também de forma sistêmica, podendo causar a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (90).

A fisiopatologia da SDRA pode ser dividida em três etapas evolutivas. A primeira delas é a exsudativa e predomina na primeira semana após a agressão (91,92). Nesta fase, em função do aumento da permeabilidade capilar, o alvéolo é inundado por um fluido rico em proteínas que se depositam em conjunto com restos celulares formando membranas hialinas (93). Além do aumento da permeabilidade capilar, contribui para o edema a redução da depuração de fluido alveolar. O edema pulmonar leva ainda à perda da ação do surfactante (94). Formam-se então extensas áreas de pulmão colapsado onde ocorre o shunt, responsável pela hipoxemia. O achado histológico característico desta primeira fase é o dano alveolar difuso (DAD) (27)

A segunda etapa, denominada fibroproliferativa, ocorre durante a segunda e a terceira semanas e é marcada por reparação, com intensa proliferação celular, especialmente de pneumócitos tipo 2 e fibroblastos. Na terceira fase pode haver resolução da lesão ou progressão para remodelamento com fibrose (91,92).

A lesão pulmonar da SDRA, sobretudo na fase exsudativa, leva a alterações graves nas trocas gasosas, na mecânica e na circulação pulmonar. O edema e o colapso impedem que boa parte dos alvéolos, sobretudo da região pulmonar dorsal, sejam ventilados. Entretanto, essa região continua a receber a maior parte do fluxo sanguíneo para os pulmões, o que resulta em áreas de baixa relação ventilação-perfusão (baixa V/Q) e shunt, com conseqüente hipoxemia. A baixa pressão parcial de oxigênio no espaço alveolar resulta em vasoconstrição hipóxica, o que juntamente com outros fatores, como a compressão dos vasos pulmonares, a ação vasoconstritora de mediadores inflamatórios e a pressão positiva da VM, resulta em hipertensão pulmonar e cor pulmonale agudo (95).

Do ponto de vista mecânico, o pulmão na SDRA caracteriza-se por ter baixa complacência. Inicialmente supôs-se que esta alteração seria em parte explicada por alteração das propriedades mecânicas do tecido pulmonar doente, com inflamação e edema intersticial e alveolar. Entretanto, o pulmão da SDRA mantém suas propriedades mecânicas inalteradas com relação constante entre *stress* e *strain*. De fato, um estudo que avaliou a mecânica do sistema respiratório em indivíduos saudáveis e em diferentes fases da SDRA submetidos a VM, encontrou elastâncias específicas semelhantes, em torno de 13 cm H₂O (67). O principal determinante da baixa complacência pulmonar na SDRA é, na verdade, a área disponível para ventilação que se encontra muito reduzida. Isto é explicado pelo conceito de “*baby lung*” (96). Este surgiu com os primeiros estudos por tomografia do pulmão com SDRA que demonstraram que, ao contrário do que era visto na radiografia de tórax, a doença não se distribui de forma homogênea nos pulmões, mas sim de forma heterogênea, com concentração de áreas colapso alveolar nas regiões dependentes da gravidade (no paciente em posição supina, no dorso) (97-99). Assim, na SDRA, apenas uma

pequena porção de pulmão encontra-se normoaerada, sendo responsável por receber todo o V_T e realizar as trocas gasosas. Pelo fato de as dimensões dessa porção normoaerada serem bastante reduzidas, semelhante a um pulmão de criança, esta condição recebeu o nome de *baby lung*. Assim, a redução do número de alvéolos aptos a receberem o V_T é o principal responsável pela baixa complacência pulmonar e essa é diretamente proporcional ao tamanho do *baby lung* (100). A heterogeneidade da distribuição dos volumes pulmonares na SDRA foi confirmada posteriormente, não só por tomografia computadorizada (TC), mas também por tomografia de impedância elétrica, que demonstrou melhor a complexidade da distribuição da aeração pulmonar da SDRA, mostrando que além das áreas normoaeradas e colapsadas há também regiões pulmonares hiperinsufladas (10–12).

A relação da distribuição dos volumes pulmonares na SDRA com a ação da gravidade foi definida por estudos que aplicaram a posição prona e mostraram que a mudança do posicionamento do paciente levava ao deslocamento do *baby lung* da região dorsal para a ventral (101,102). Entretanto, a migração da área de colapso para a nova região dependente da gravidade parece não estar relacionada a movimentação de fluidos no interior dos pulmões. O estudo de cada região pulmonar ao longo do eixo esterno vertebral mostrou que o edema se distribui de forma uniforme pelos pulmões e o colapso nas regiões dependentes da gravidade ocorre na verdade por ação do peso do parênquima acima, que resulta no esvaziamento aéreo e consequente colapso da região dependente (103–106). Assim, o aumento da densidade pulmonar na região dependente se dá não por maior acúmulo de fluidos, mas sim pela redução do componente gasoso. De fato, estudos com tomografia por emissão de pósitrons (PET) em pulmões com SDRA mostraram que apesar da distribuição heterogênea das

densidades pulmonares, a inflamação e o conseqüente aumento da permeabilidade vascular ocorre em todo o pulmão (107).

Ao longo da evolução da SDRA, a heterogeneidade da distribuição da aeração pulmonar é mais expressiva durante a fase exsudativa. Por isso, nesta fase o tecido pulmonar está mais sujeito a ocorrência de fenômenos que podem resultar em VILI, como a sobredistensão das unidades não colapsadas e a multiplicação de *stress* nas regiões adjacentes às áreas de atelectasia. Portanto, é nesta fase que o emprego de estratégias ventilatórias protetoras com o objetivo de minimizar a ocorrência da VILI se faz mais relevante.

2.3.3. SDRA E VENTILAÇÃO MECÂNICA

Não há tratamento específico para a SDRA e, enquanto a lesão pulmonar é resolvida e a causa base é tratada, a VM assume as importantes funções de manutenção adequada das trocas gasosas e de redução do trabalho respiratório (86). Por outro lado, embora seja um suporte essencial à vida do paciente com SDRA, a VM pode contribuir para o surgimento de complicações pulmonares, como pneumonia e pneumotórax, ou agravar a lesão pulmonar pela VILI (2,108). Especialmente no caso da SDRA, as suas características patológicas parecem predispor a ocorrência de VILI por diferentes mecanismos. Aparentemente, menores volumes correntes podem ser suficientes para causar lesão em um pulmão com SDRA quando comparado a volumes necessários para causar lesão em pulmões saudáveis. Essa afirmação baseia-se na comparação entre estudos clínicos e experimentais. Enquanto em humanos com SDRA a VM com emprego de V_T em torno de 12 ml/kg de peso predito resultou em maior mortalidade quando comparado a VM com volumes menores, em

estudos experimentais com pulmões saudáveis, V_T muito elevados como 30 a 70 ml/kg foram necessários para causar lesão (8,32,33,109,110).

Uma das explicações para a possível maior sensibilidade do pulmão com SRDA à VM reside na hipótese do duplo insulto, segundo a qual a inflamação já existente nos pulmões em decorrência da SDRA pode fazer com que uma nova agressão gere uma resposta inflamatória mais importante e de instalação mais rápida. O sistema imune inato está preparado pela inflamação inicial a responder de forma mais efetiva a um segundo insulto como as altas pressões e volumes correntes impostos durante a VM. Entretanto, essa resposta inflamatória pode ser bastante nociva e resultar no agravamento da lesão inicial. Esse mecanismo é apoiado por trabalhos experimentais que buscaram reproduzir em laboratório a origem multifatorial da SDRA criando modelos com lesão pulmonar aguda resultante de mais de um insulto (111,112). Esses trabalhos mostraram que a resposta inflamatória é mais pronunciada quando ocorre mais de uma agressão aos pulmões como, por exemplo, injeção intratraqueal de LPS seguida de VM com parâmetros lesivos (113).

Além disso, no pulmão heterogêneo da SDRA os diferentes mecanismos propostos para a fisiopatologia da VILI encontram substrato para a sua ocorrência, podendo haver lesão tanto em áreas com sobredistensão quanto em áreas de colapso. A reduzida porção de pulmão não colapsado apto a receber o V_T , o *baby lung*, faz com que mesmo V_T reduzidos sejam capazes de gerar sobredistensão alveolar das áreas pulmonares não dependentes que ficam sujeitas a maior *strain* (10). A heterogeneidade se aplica não somente à distribuição de volume, mas também à de *stress* que pode estar multiplicado em regiões como as adjacentes às áreas de colapso alveolar local de ocorrência do o atelectrauma (14).

Assim, o ajuste dos parâmetros ventilatórios na SDRA constitui-se um desafio, pois além da dificuldade de se fornecer suporte ventilatório ao paciente com graves alterações nas trocas gasosas, na mecânica do sistema respiratório e na circulação pulmonar, é necessário cuidado em se empregar estratégias que limitem o impacto negativo da VM nos pulmões. A VM na SDRA tem sido objeto de diversos estudos com o objetivo de determinar estratégias ventilatórias protetoras que minimizem o risco de agravamento da lesão pulmonar. Enquanto algumas estratégias como a utilização de baixos V_T e a limitação das P_{plat} e ΔP têm o seu papel bem estabelecido na proteção contra a VILI, outras necessitam mais estudos para definição do seu benefício (85).

A possibilidade de lesão pulmonar decorrente do emprego de altas pressões e V_T demonstrada em estudos experimentais foi reforçada por trabalhos clínicos. Estudos não controlados mostraram que pacientes com SDRA grave ventilados com pressão inspiratória máxima limitada a menos de 30 a 40 cm H₂O e baixos V_T (4 a 7 ml/kg de peso predito) apresentaram menor mortalidade hospitalar comparada àquela predita pelo escore APACHE II (*Acute physiology and chronic health evaluation*) (114,115). Posteriormente esses achados foram reforçados por estudos randomizados controlados que demonstraram redução da mortalidade e menor tempo até o desmame como emprego de menores volumes correntes (8,116). Baseado nesses trabalhos, recomenda-se que pacientes com SDRA sejam ventilados com baixos V_T , entre 4 e 8 ml/kg de peso predito e com pressões de platô menores que 30 cm H₂O (85, 86).

Admitindo-se a existência do atelectrauma, pode-se supor que o ajuste dos parâmetros do ventilador mecânico com o objetivo de reduzir as áreas pulmonares colapsadas poderia resultar em limitação da ocorrência da VILI. O recrutamento das

áreas de atelectasia, além de levar a redução das interfaces entre pulmão aberto e fechado, local onde ocorre a multiplicação de estresse, aumenta a área alveolar disponível para receber o V_T resultando em menor sobredistensão das unidades abertas (117, 118). A abertura das áreas atelectásicas pode ser obtida com o emprego de uma estratégia ventilatória de pulmão aberto, a partir do emprego da PEEP associada ou não a manobras de recrutamento (117).

A estratégia ventilatória com pulmão aberto foi primeiramente sugerida por Lachmann (13). Esse autor, baseando-se nos achados de Lichtwarck-Aschoff *et al.* que demonstraram que o recrutamento alveolar resulta na necessidade de menor amplitude de pressão (pressão inspiratória - pressão alveolar ao final da expiração) durante a VM para manutenção de trocas gasosas adequadas, tornou mais popular a hipótese do atelectrauma e sugeriu que os pulmões deveriam ser mantidos totalmente abertos durante a VM afim de reduzir a ocorrência de VILI (13,19). Entretanto, esses autores não avaliaram se esse emprego de menores pressões de distensão alveolar resultava em melhores desfechos. Essa associação só foi encontrada mais recentemente por um estudo observacional, a partir de dados clínicos, que demonstrou que a ΔP , ou seja, a diferença entre a P_{plat} e a PEEP pode ser um melhor preditor de desfechos na SDRA que o V_T e a pressão de platô. Este estudo avaliou resultados de nove estudos randomizados controlados que compararam o emprego de baixos volumes correntes com estratégias convencionais de VM. Foi demonstrado o emprego de baixos volumes correntes só foi associado a melhor sobrevida quando acompanhado de redução da ΔP (7).

Em oposição à estratégia de pulmão aberto, há a estratégia de pulmão fechado durante a qual não são feitas manobras na tentativa de recrutar alvéolos mas permite-se que parte do pulmão permaneça colapsado, ventilando com volumes correntes

baixos, enquanto o quadro de SDRA é resolvido. Quatro estudos randomizados controlados que tiveram como desfecho primário a mortalidade, compararam essas duas estratégias empregando PEEP alta associada ou não a manobras de recrutamento em oposição à PEEP mais baixa em pacientes com SDRA ventilados com volumes correntes baixos. Foi encontrada diferença apenas para desfechos menores como melhora da oxigenação, da complacência do sistema respiratório e redução do tempo de VM nos pacientes ventilados com estratégia de pulmão aberto (119,120,121,122). Uma metanálise incluindo três desses trabalhos mostrou menor mortalidade com o emprego da estratégia de pulmão aberto em um subgrupo de pacientes mais graves, com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ (123). Posteriormente, o estudo ART, controlado, randomizado, incluiu mais de 1000 pacientes com SDRA e comparou uma estratégia de pulmão aberto composta por manobra de recrutamento associada a titulação da PEEP pela complacência do sistema respiratório a uma estratégia protetora convencional com volumes correntes baixos. Foi encontrado um desfecho negativo, com maior mortalidade entre os pacientes ventilados com a estratégia de pulmão aberto (124).

Apesar de haver um racional teórico que explique o papel da redução do colapso alveolar na proteção contra VILI e de haver estudos experimentais que encontraram desfechos positivos com o emprego da estratégia de pulmão aberto, os estudos clínicos falharam em mostrar o seu benefício (17, 18, 20, 21, 26, 119, 120, 121, 122). O emprego de PEEP alta e de manobras de recrutamento também podem trazer consequências deletérias como sobredistensão alveolar, aumento do espaço morto, aumento da resistência vascular pulmonar e redução do retorno venoso (117). É possível que esses efeitos negativos superem os seus benefícios. Por outro lado, recrutabilidade dos pulmões pode estar presente em apenas um subgrupo de

pacientes que se beneficiariam da estratégia de pulmão aberto. Além disso, a melhor forma de se escolher o valor da PEEP, que não seja alto o suficiente para causar sobredistensão alveolar e nem baixo o bastante para não manter as unidades alveolares abertas, não é conhecida. Nos trabalhos citados, que compararam as estratégias de ventilação com pulmão aberto e fechado, a PEEP foi ajustada de diferentes formas: conforme a oxigenação, a pressão de platô ou a complacência do sistema respiratório (119,120,121,121). Esses métodos podem ser falhos pois uma vez que a mecânica pulmonar e a pressão pleural sofrem influência do abdome e da parede torácica, não se pode assumir que um mesmo valor de PEEP resulte em uma pressão transpulmonar adequada para todo paciente. Para individualizar a escolha do valor da PEEP, em dois trabalhos os autores compararam o seu ajuste guiado pela pressão esofágica, uma substituta da pressão pleural, com o ajuste guiado pela tabela PEEP-FiO₂. Assim, seria possível ajustar a PEEP de forma a não permitir a ocorrência de pressão transpulmonar negativa, que resultasse na manutenção do colapso alveolar, e nem de pressão excessiva que levasse a sobredistensão alveolar. O primeiro trabalho piloto mostrou melhora da oxigenação e da complacência do sistema respiratório com a utilização da pressão esofágica sem mostrar benefício sobre a mortalidade, um desfecho secundário (125). O segundo trabalho falhou em mostrar vantagem dessa estratégia sobre um desfecho combinado de mortalidade em 28 dias e dias livre da VM

(126).

2.4 MODELO EXPERIMENTAL DE LESÃO PULMONAR AGUDA

Modelos animais de lesão pulmonar aguda (LPA) têm sido úteis há longa data para o estudo da SDRA, seja para melhor compreensão da sua fisiopatologia, seja para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e ventilatórias (127).

O modelo de LPA induzida pela administração de lipopolissacarídeo (LPS) é utilizado para se estudar a SDRA resultante de sua causa mais comum, a sepse. O LPS, também chamado endotoxina, é um tipo de glicoproteína presente na membrana celular externa de bactérias gram-negativas que possui propriedades pró-inflamatórias sendo responsável por ativar o sistema imune durante a infecção por estes microorganismos (128). Devido ao seu potencial pró-inflamatório, o LPS vem sendo utilizado por via intratraqueal, endovenosa ou intraperitoneal como forma de mimetizar a sepse em diversas espécies. De especial interesse, são os efeitos dos mediadores inflamatórios, produzidos em resposta a administração do LPS, sobre os pulmões. Neste órgão, a endotoxina é capaz de causar a lesão da membrana alvéolo-capilar de forma semelhante à que ocorre na SDRA em humanos (129–131).

Quando se administra o LPS por via intraperitoneal, parte irá atuar localmente sobre o epitélio do peritônio causando peritonite e sepse e parte será absorvida e cairá na circulação sanguínea podendo exercer efeitos a distância (132). No peritônio, o LPS liga-se aos receptores TLR4 que estão presentes na membrana de células mesenquimais e são responsáveis pela transdução de sinal para o interior da célula (133). No citoplasma ocorre então uma cascata de sinalização, que resulta na ativação do fator de transcrição $\text{NF}\kappa\text{-}\beta$. Este irá atuar no núcleo celular, promovendo a expressão gênica que leva à produção de citocinas e à expressão de moléculas de adesão e de fatores teciduais que exercem papel central na morte celular programada (134). Já o LPS presente no plasma sanguíneo liga-se à proteína ligadora de LPS (135). O complexo LPS-proteína é reconhecido pelo receptor de membrana CD14,

presente na superfície de células como as mononucleares, células mesoteliais no peritônio e células endoteliais da membrana alvéolo-capilar (134,136,137). Mediadores inflamatórios circulantes chegam então aos pulmões onde causam a lesão da membrana alvéolo-capilar resultando em LPA extrapulmonar (138,139).

O modelo animal de LPA induzida por injeção intraperitoneal de LPS é caracterizado por lesão pulmonar leve e transitória. A lesão manifesta-se sobretudo por um estado inflamatório aumentado no tecido pulmonar. Poucas alterações histológicas são encontradas e não se observa grande heterogeneidade da aeração pulmonar. Possui como vantagens a fácil administração da endotoxina e a boa reprodutibilidade do método (127).

Poucas horas após a administração de dose única da endotoxina ocorre a instalação de sepse e LPA. Algumas alterações podem ser encontradas ao exame dos animais: rebaixamento do sensório, pelos eriçados, fezes diarreicas, hemorragia conjuntival e hipotensão arterial (138,139). Níveis aumentados de diversas citocinas tais como -1α , IL- 1β , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α , IFN- α , IFN- γ , e MCP-1, no tecido pulmonar e na circulação sistêmica caracterizam o estado inflamatório. A elevação das citocinas tem início em duas a seis horas após a administração do LPS, após 24 horas é observado pico desses marcadores e após 48 horas, ocorre a sua normalização (130,140). No LBA é observado um aumento mais tardio do número de macrófagos, após 96 horas da administração do LPS (141,142).

Quanto ao dano tecidual, a análise histopatológica mostra sobretudo congestão vascular, infiltrado neutrofílico e espessamento do septo alveolar. Essas alterações são mais intensas 24 horas após a administração da endotoxina e regridem após 48 a 72 horas (143). A formação de membrana hialina, um achado histológico característico da SDRA em humanos, é pouco frequente no modelo de LPA induzido

por LPS (140). A ocorrência de edema é demonstrada apenas por alteração na relação entre peso úmido e peso seco de um lobo pulmonar e coincide com a cronologia das demais alterações inflamatórias e histológicas (130,140).

Quanto à mecânica pulmonar, estudo por pletismografia demonstrou alterações da resistência das vias aéreas, frequência respiratória e volume minuto sendo mais expressivas quatro horas após a administração do LPS com normalização em 48 horas (140).

Embora não contemple todas as nuances da SDRA, o modelo de LPA induzido por LPS intraperitoneal reproduz, do ponto de vista inflamatório, o pulmão do paciente crítico com sepse sendo apropriado para o estudo da lesão pulmonar resultante da interação entre a ação da VM e a inflamação preexistente nos pulmões (127). Para se estudar especificamente a ocorrência do atelectrauma, é possível associar a este modelo de LPA, o modelo de atelectasia não lobar por bloqueio brônquico. Este modelo, descrito por Retamal *et al.*, é capaz de gerar uma diminuta área de atelectasia (22). Nesse contexto, a ausência de heterogeneidade da distribuição dos volumes pulmonares observada no modelo de LPA induzida por LPS intraperitoneal, se mostra como uma vantagem pois permite isolar o efeito do colapso alveolar induzido pelo bloqueio brônquico. Assim, se encontrada lesão tecidual na região periatelectasia, pode-se atribuí-la somente da multiplicação do *stress* ocasionada pelo colapso gerado pelo bloqueio brônquico sobre um pulmão já inflamado. Do mesmo modo, assume-se que as regiões a distância da atelectasia gerada, não estão sobre efeito de sobredistensão por redistribuição de volume vindos de extensas áreas colapsadas.

3 JUSTIFICATIVA

O atelectrauma é um dos possíveis mecanismos para a fisiopatologia da VILI. Sua ocorrência se baseia em estudos teóricos e ainda não foi claramente demonstrada. Estudos clínicos e experimentais que avaliaram a região pulmonar ao redor de unidades alveolares colapsadas, onde há multiplicação de estresse que levaria ao atelectrauma, empregaram parâmetros ventilatórios lesivos, com elevados volumes correntes comparados aos utilizados atualmente na prática clínica.

O melhor conhecimento da fisiopatologia da VILI possibilita a elaboração de estratégias ventilatórias que visem limitar a sua ocorrência.

Assim, julgamos importante avaliar se a atelectasia, mesmo com o emprego de baixos volumes correntes, atua como um concentrador de estresse ao seu redor levando a maior lesão do tecido pulmonar nessa região após um período VM.

4 HIPÓTESE

Em ratos com pulmão saudável e com LPA induzida por LPS intraperitoneal, a atelectasia induzida por bloqueio brônquico pode alterar a lesão inflamatória nas áreas periatelectasia, durante a VM com parâmetros protetores.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Comparar a lesão pulmonar após um período de VM entre as regiões periatelectasia e de pulmão normoaerado de ratos com pulmão saudável ou com LPA induzida por LPS intraperitoneal e atelectasia induzida por bloqueio brônquico.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Comparar a lesão pulmonar após um período de VM entre as regiões periatelectasia e de pulmão normoaerado de ratos com pulmão saudável ou com LPA induzida por LPS intraperitoneal e atelectasia induzida por bloqueio brônquico a partir da análise histopatológica do tecido pulmonar;
- b. Avaliar os efeitos da atelectasia, da injeção intraperitoneal de LPS e do período de VM sobre a mecânica pulmonar a partir da medida dos parâmetros da mecânica respiratória durante a VM.

6 MÉTODOS

6.1 ANIMAIS

Para este estudo experimental foi planejado um número de 24 ratos Wistar adultos, previamente saudáveis, com peso de 250-320g, provenientes do Biotério do Centro de Biologia da Reprodução da Universidade Federal de Juiz de Fora (CBR – UFJF, Juiz de Fora, Minas gerais, Brasil). Na ocorrência de eventuais perdas durante o experimento, os animais foram repostos. Os ratos receberam cuidados segundo a diretriz do Conselho Nacional de Experimentação (144). O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFJF, protocolo número 004/2019 (ANEXO A).

Todos os animais foram alojados em gaiolas de polipropileno, cobertas com camas de maravalha selecionada (não esterilizada), dotadas de cocho para ração do tipo peletizada e local para mamadeira com água filtrada. Cada gaiola abrigou três animais, que foram mantidos em armários climatizados (Alesco, Brasil) pelo período de uma semana antecedendo o procedimento experimental. Os armários estavam localizados em alojamento com lâmpadas incandescentes, controladas automaticamente para acenderem às 6:00 horas e apagarem às 18:00 horas, mantendo um fotoperíodo de 12 horas de ambiente claro e 12 horas de ambiente escuro. Os animais receberam água e ração comercial *ad libitum*.

6.2 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Neste estudo experimental foram desenvolvidos dois modelos: LPA por injeção intraperitoneal de LPS e atelectasia por bloqueio brônquico.

6.3 PROTOCOLO PARA INDUÇÃO DE SEPSE E LESÃO PULMONAR AGUDA

Os animais foram inicialmente divididos para receber, por via intraperitoneal, LPS (*Escherichia coli* lipopolysaccharides - 055:B5, Sigma – Aldrich, Israel) na dose de 10 mg/Kg ou o mesmo volume de solução fisiológica estéril a 0,9% (SF) (138,139).

6.4 PROTOCOLO DE INDUÇÃO DA ATELECTASIA E PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

Vinte e quatro horas após a injeção intraperitoneal de LPS ou SF 0,9%, os animais foram pesados (Balança Filizola MF 4006033, Brasil) para cálculo das doses das medicações utilizadas. A seguir foram anestesiados com 80 mg/kg de cloridrato de dexroacetamina (Cristália, Brasil) e 8 mg/kg xilazina (Rhubifarma, Brasil), ambas por via intraperitoneal. Estas doses são suficientes para manter o animal em plano anestésico, caracterizado pela supressão do reflexo córneo-palpebral, por aproximadamente uma hora.

Foi feita a incisão medial na face ventral da região cervical com divulsão dos tecidos e exposição completa do terço proximal da traqueia. Com uma lâmina de bisturi número 23 (Maxicor, Brasil) foi feita uma incisão na traqueia, entre seus anéis de cartilagem. Os animais foram novamente divididos para serem submetidos ou não à indução da atelectasia. Esta foi induzida pela introdução, guiada por um fio

metálico, de um êmbolo cilíndrico de silicone de 3 mm de comprimento e 1,8 mm de diâmetro na via aérea através da traqueia parcialmente seccionada. Imediatamente após a introdução do êmbolo, foi inserida na traqueia uma cânula de polietileno (PE 240, Intramedic®, Clay-Adams Inc., EUA), com 1,5 mm diâmetro interno e 7,5 cm de comprimento, fixada na porção proximal por fio seda 2.0 (Polysuture SP420, Brasil) (22). A artéria carótida comum direita foi dissecada e canulada com cateter de polietileno, 20 G (Arrow, EUA) para a realização de monitorização da pressão arterial média (PAM) e administração de medicamentos.

6.5 VENTILAÇÃO MECÂNICA

Após o término do procedimento cirúrgico, os animais foram mantidos em posição supina e acoplados, através da cânula de traqueostomia, à VM (Inspira ASV, Harvard Apparatus, EUA). Logo após serem acoplados ao ventilador mecânico foi realizado bloqueio neuromuscular com rocurônio (Eurofarma, Brasil) (1 mg/Kg) através do cateter inserido na carótida. Os animais foram mantidos em VM por um período de 120 minutos com os seguintes parâmetros: modo ventilatório volume-controlado, V_T de 8ml/Kg, frequência respiratória (FR) de 80 incursões por minuto, relação inspiração: expiração (I:E) de 1:2, FiO_2 de 21% e PEEP de 5 cm H_2O .

Durante a VM, novas doses dos sedativos e do bloqueador neuromuscular (um terço da dose inicial de xilazina e cloridrato de dexroacetamina e mesma dose inicial de rocurônio) foram administradas a cada 30 minutos ou antes, se necessário. A PAM foi monitorizada meio de um transdutor líquido (PowerLab, AD Instruments, Estados Unidos da América), situado no mesmo nível do coração. Bolus

de 10 ml/kg de solução salina a 0,9% foi administrado quando necessário para manutenção da PAM acima de 60 mmHg.

6.6 GRUPOS EXPERIMENTAIS

A partir da distribuição dos animais para injeção intraperitoneal de LPS ou salina e para indução ou não de atelectasia, foram constituídos quatro grupos de 6 animais cada. A figura 1 mostra a formação dos grupos experimentais.

- a) Grupo controle de lesão pulmonar aguda e controle de atelectasia (SAL-C)
- b) Grupo controle de lesão pulmonar aguda com atelectasia (SAL-AT)
- c) Grupo lesão pulmonar aguda e controle de atelectasia (LPS-C)
- d) Grupo lesão pulmonar aguda com atelectasia (LPA-AT)

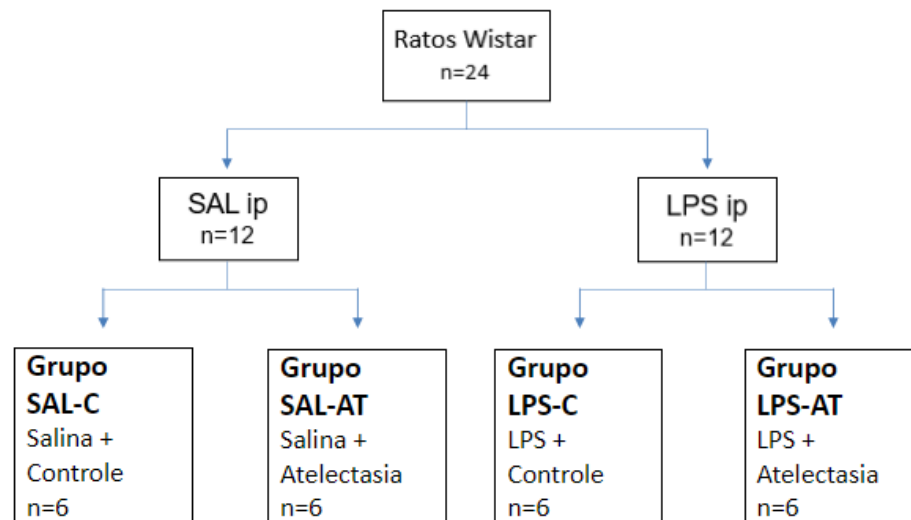


Figura 1: Formação dos grupos experimentais e linha do tempo do experimento.

SAL: salina; LPS: lipopolissacarídeo; i.p.: intraperitoneal; SAL-C: grupo salina-controle; LPS-C: grupo LPS-controle; SAL-AT: grupo salina-atelectasia e LPS-AT: grupo LPS-atelectasia.

6.7 EUTANÁSIA E COLETA DE MATERIAL PARA ANÁLISES

Ao término de duas horas de VM, os animais foram submetidos a eutanásia por exsanguinação através do cateter inserido na artéria carótida.

Para manutenção dos pulmões insuflados, foi realizada pausa inspiratória de 10 segundos no ventilador e a traqueia foi ocluída por fio de algodão. O tórax foi aberto, a parede torácica anterior removida, a porção abdominal do esôfago identificada e isolada, sendo presa por uma pinça hemostática. As estruturas do pescoço foram dissecadas, permitindo a liberação das vias aéreas. A pinça presa ao esôfago foi suavemente tracionada para cima, permitindo separar o conjunto coração-pulmão das demais estruturas aderidas à parede torácica posterior. Com todas as estruturas individualizadas, a traqueia foi seccionada acima do local ocluído pelo fio de algodão e, posteriormente, o esôfago e o coração separados dos pulmões e das vias aéreas por leve tração, restando apenas os pulmões e as vias aéreas. A área de atelectasia foi localizada por inspeção macroscópica e, os pulmões foram destinados para a análise histológica. A figura 2 mostra o fluxo do experimento ao longo do tempo.

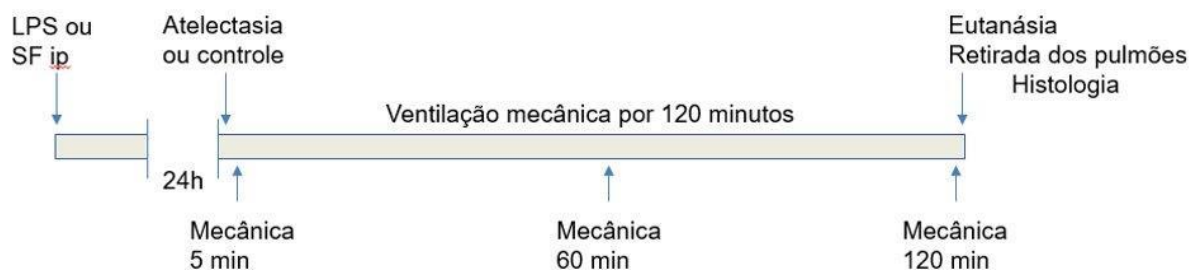


Figura 2: Linha do experimento ao longo do tempo.

6.8 VARIÁVEIS ANALISADAS

6.8.1 MECÂNICA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

A pressão da entrada de vias aéreas (P_{aw}) foi medida a partir de uma conexão disposta no circuito do ventilador e ligada, através de um tubo de silicone de diâmetro interno de 4,0 mm e comprimento de 4,0 cm, a um transdutor de pressão modelo UT-PDP-02 (SCIREQ, Estados Unidos). A medida da vazão foi realizada com um pneumotacógrafo, aquecido a 38°C, projetado de acordo com, conectado a um transdutor diferencial de pressão modelo UT-PDP-02 (SCIREQ, Estados Unidos) e posicionado entre a tomada da P_{aw} e o “Y” do circuito de ventilação (145).

Os transdutores de pressão foram calibrados utilizando uma rotina do programa DAS (*Data Acquisition System*) escrito em plataforma *LabView* 8.2, que ajusta o coeficiente de regressão linear pelo MMQ em relação a uma pressão de referência dada por uma coluna d'água como fonte de valores conhecidos.

A calibração do pneumotacógrafo foi realizada antes de cada experimento com o animal sendo ventilado nos parâmetros citados acima. Inicialmente o sinal de fluxo foi gravado por 2 min, seguido de uma pausa de 10 s. O sinal foi processado *offline* por um algoritmo escrito em *Matlab* 2006 (*MathWorks* Inc., Natick, MA) que realizou o cálculo, pelo MMQ, dos coeficientes de um polinômio de terceira ordem que melhor se ajustaram ao sinal do fluxo cuja integração numérica, ciclo a ciclo, foi igual ao V_T pré-ajustado pelo operador, com erro máximo aceitável para estas calibrações de 5%.

Os sinais de P_{aw} e vazão foram filtrados com um filtro analógico passa-baixas Butterworth de 4^o ordem com frequência de corte de 30 Hz, e amplificados por meio de um módulo de transdutores para mecânica respiratória modelo UT-SCA-08

(Scireq, Canadá). Após filtragem e amplificação os sinais foram convertidos em digitais por um conversor Analógico/Digital USB 6008 (National Instruments, EUA) no modo diferencial com faixa de entrada de -3 a $+3V$, resolução de 12 bits e frequência de amostragem de 1000 Hz.

Após a digitalização, os sinais de Paw e vazão foram adquiridos e armazenados em um microcomputador modelo X110 (LG®, Brasil) utilizando o programa DAS, sendo em seguida importados e processados pelo *software* MÊCANICA. As variáveis analisadas foram o V_t , resistência do sistema respiratório (Rsr), elastância do sistema respiratório (Esr), frequência respiratória (FR), pressão de pico nas vias aéreas (Ppico), pressão média nas vias aéreas (Pmean) e a PEEP.

6.8.2 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Nos animais dos grupos com atelectasia, esta foi localizada por inspeção macroscópica dos pulmões. Nestes animais, foram feitos cortes transversais do lobo acometido passando pela área de atelectasia e também do lobo inferior do pulmão contralateral. Já nos animais do grupo controle, sem atelectasia, foram feitos cortes transversais do lobo inferior do pulmão direito.

O lobo a ser analisado foi isolado por um fio de algodão com o objetivo de ser mantido insuflado e fixado em formaldeído tamponado a 10% por 72 horas para análise histológica. Posteriormente, foi submetido a banhos em uma série crescente de álcool etílico e diafanizadas em xilol para posterior impregnação em parafina. Os cortes foram obtidos com 4 μm de espessura e, após montagem em lâminas de vidro, foram corados com hematoxilina-eosina para análise histopatológica.

Todas as lâminas foram analisadas por um mesmo patologista sem conhecimento dos grupos experimentais, utilizando o microscópio de luz convencional (Zeiss, Hallbergmoos, Alemanha).

Foram consideradas duas regiões de interesse para a análise: área periatelectasia definida como a porção de parênquima pulmonar com 3 mm de espessura adjacente à região de atelectasia e a área de pulmão normoaerado no lobo inferior contralateral a atelectasia.

6.8.2.1 ANÁLISE DO DANO TECIDUAL PULMONAR

Para esta análise foi utilizado o sistema de escore de lesão pulmonar preconizado pela *American Thoracic Society* adaptado para nosso trabalho. Neste escore, utilizando o microscópio de luz convencional (Zeiss, Hallbergmoos, Alemanha), foram avaliados os seguintes parâmetros: número de neutrófilos na parede e interstício alveolar (incluindo aqueles próximos aos capilares); número de neutrófilos no espaço alveolar; formação de membrana hialina; presença de debri protéico no espaço alveolar (como filamentos de fibrina); espessura da parede alveolar.

No escore original são avaliados 20 campos em cada lâmina, entretanto, em nosso trabalho, foram avaliados 10 campos diferentes de cada região: periatelectasia e pulmão normoaerado pois a obtenção de mais campos é limitada pelo pequeno tamanho da primeira região. Os campos sofreram um aumento total de 400X, sendo que pelo menos 50% de cada campo deveria estar preenchido por alvéolos pulmonares. Os campos compostos predominantemente por brônquios ou grandes vasos foram excluídos da análise. Para geração do escore, foi realizada a

soma dos pontos obtidos em cada campo analisado, para cada uma das cinco variáveis independentes como mostrado na tabela 1. Estes pontos foram usados em uma fórmula, que aplica pesos para cada variável, com base em sua relevância na caracterização da lesão pulmonar (127).

Tabela 1. Sistema de escore de lesão pulmonar preconizado pela *American Thoracic Society*

Parâmetros	Escore por campo		
	0	1	2
A. Neutrófilos no espaço alveolar	Nenhum	1-5	>5
B. Neutrófilos no espaço intersticial	Nenhum	1-5	>5
C. Membrana hialina	Nenhum	1	>1
D. Debris proteináceos preenchendo o espaço aéreo	Nenhum	1	>1
E. Espessamento do septo alveolar	< 2x	2x-4x	>4x

Equação 1:

$$\text{Escore} = \frac{[(20 \times A) + (14 \times B) + (7 \times C) + (7 \times D) + (2 \times E)]}{\text{Número de campos} \times 100}$$

6.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A normalidade dos dados foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). Para variáveis resultantes da análise histopatológica do tecido pulmonar, os dados paramétricos foram comparados pela análise de variância (ANOVA),

seguida pelo teste de Dunnett, quando necessário, e os não paramétricos foram analisados pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Mann-Whitney, quando necessário. A correção de Bonferroni foi aplicada para as análises repetidas. Para análise das variáveis da mecânica respiratória, o efeito do tempo e do grupo foi avaliado pela ANOVA de duas vias. Na análise post hoc, para separar as diferenças entre médias, nós usamos o teste de Tukey para múltiplas comparações quando uma razão F significativa foi obtida para um fator ou para uma interação de fatores. A correção de Bonferroni foi aplicada para as análises repetidas. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc, Illinois, EUA).

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão serão apresentados sob a forma do artigo “*Effects of atelectatic areas on the surrounding lung tissue during mechanical ventilation in an experimental model of acute lung injury induced by LPS*”, publicado no periódico *Critical Care Science* (Apêndice A).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A heterogeneidade da distribuição dos volumes pulmonares na SDRA relaciona-se com os diferentes mecanismos implicados na gênese da VILI. Áreas particularmente suscetíveis a maior estresse são aquelas adjacentes a unidades alveolares colapsadas, onde pode ocorrer o atelectrauma. Bases teóricas sugerem que nessas áreas ocorre a multiplicação da pressão transpulmonar que leva a sobredistensão alveolar e conseqüentemente maior lesão. Além disso, a abertura e fechamento cíclicos de alvéolos que ocorre quando unidades alveolares recrutadas na inspiração não são mantidas abertas na expiração fazem com que a multiplicação do estresse nessas regiões ocorra de forma repetida a cada ciclo respiratório (13,14). Embora haja embasamento teórico suficiente para explicar o atelectrauma, as evidências para sua ocorrência são escassas.

As primeiras evidências, além do campo teórico, para a ocorrência do atelectrauma, provem de trabalhos experimentais que mostraram que o emprego da PEEP e assim, a possível prevenção do colapso alveolar ao final da expiração, foi capaz de atenuar ou impedir a ocorrência de lesão pulmonar em animais com pulmões previamente lesados e sadios ventilados com altas pressões inspiratórias e altos volumes correntes(15,18,20,21). Segundo o racional teórico para a ocorrência do atelectrauma, a lesão causada por uma área de atelectasia ocorre na verdade fora dela, na interface entre pulmão aberto e fechado. De fato, Tsuchida *et al.* demonstraram que ratos com lesão pulmonar induzida por lavagens repetidas e ventilados com parâmetros lesivos não apresentaram lesão nas áreas de atelectasia mas sim na região não dependente e não atelectasiada(63). Rouby *et al.* em um estudo histológico do pulmão de pacientes com SDRA encontraram maior

concentração de pseudocistos, um marcador da ocorrência de barotrauma, ao redor das áreas de atelectasia em indivíduos ventilados com V_T de 9 a 12 ml/Kg. (65). Retamal *et al.* encontraram maior lesão pulmonar na região periatelectasia em comparação a região de pulmão normoaerado em animais saudáveis com atelectasia induzida por bloqueio brônquico e ventilados com parâmetros ventilatórios lesivos (V_T 10 a 20 ml/Kg) (22).

Em nosso trabalho desenvolvemos um modelo de atelectasia não lobar para estudar a magnitude da lesão pulmonar na interface entre pulmão aberto e colapsado após um período de VM. Para aproximar nossos achados da prática clínica, além de avaliar o efeito da atelectasia em pulmões já inflamados pela injeção intraperitoneal de LPS, empregamos parâmetros de VM que são rotineiramente utilizados (V_t 8ml/kg e PEEP 5 cmH₂O). Nós encontramos maior lesão pulmonar na região ao redor da atelectasia comparado a região de pulmão normoaerado. Além disso, a lesão foi mais importante nos pulmões previamente inflamados.

Nossos achados servem como evidência para a ocorrência do atelectrauma e mostram que, devido à multiplicação de estresse ao redor das áreas de pulmão colapsado, a VM, mesmo com emprego de parâmetros protetores, pode causar lesão pulmonar. Além disso, pulmões previamente inflamados, como na prática clínica, estão sujeitos a maior lesão. Assim, estratégias que busquem reduzir a área de interface entre pulmão aberto e fechado, tais como a titulação da PEEP e a posição prona, podem reduzir a VILI.

9 CONCLUSÃO

Nossos achados sugerem que a atelectasia aumenta o *stress* nas áreas ao seu redor favorecendo a ocorrência da VILI em pulmões sadios e previamente lesados, mesmo com o emprego de parâmetros protetores. Esses resultados apoiam o conceito de que a redução do número de interfaces entre unidades alveolares abertas e fechadas, por meio de estratégias ventilatórias como titulação da PEEP e posição prona, pode reduzir a ocorrência de VILI.

REFERÊNCIAS

1. GORMAN, E. A.; O’KANE, C. M.; MCAULEY, D. F. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. **The Lancet**, London, v. 400, n. 10358, p. 1157–1170, 2022.
2. GATTINONI, L. et al. Ventilator-induced lung injury: The anatomical and physiological framework. **Critical Care Medicine**, New York, v. 38, p. S539–S548, 2010.
3. SLUTSKY, A. S.; RANIERI, V. M. Ventilator-induced lung injury. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 369, n. 22, p. 2126–2136, 2013.
4. DOS SANTOS, C. C.; SLUTSKY, A. S. Invited Review: Mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 89, n. 4, p. 1645–1655, 2000.
5. DOS SANTOS, C. C.; SLUTSKY, A. S. The contribution of biophysical lung injury to the development of biotrauma. **Annual Review of Physiology**, Palo Alto, v. 68, n. 1, p. 585–618, 2006.
6. UHLIG, S. Ventilation-induced lung injury and mechanotransduction: Stretching it too far? **American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology**, Bethesda, v. 282, p. 892–896, 2002.
7. AMATO, M. B. P. et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 372, n. 8, p. 747–755, 2015.
8. BROWER, R. G. et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 342, n. 18, p. 1301–1308, 2000.
9. AMATO, M. B. P. et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 338, n. 6, p. 347–354, 1998.
10. CRESSONI, M. et al. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 189, n. 2, p. 149–158, 2014.
11. LIU, S. et al. Identification of regional overdistension, recruitment and cyclic alveolar collapse with electrical impedance tomography in an experimental ARDS model. **Critical Care**, London, v. 20, n. 1, p. 119, 2016.
12. BORGES, J. B. et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early Acute Respiratory Distress Syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 174, n. 3, p. 268–278, 2006.

13. LACHMANN, B. Open up the lung and keep the lung open. **Intensive Care Medicine**, New York, v. 18, n. 6, p. 319–321, 1992
14. MEAD, J.; TAKISHIMA, T.; Leith, D. Stress distribution pulmonary in lungs: a model of elasticity. **Journal of applied physiology**, Bethesda, v. 28, n. 5, p. 596-608, 1970.
15. DREYFUSS, D.; SAUMON, G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. **American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 148, n. 5, p. 1194–1203, 1993.
16. TREMBLAY, L. N. et al. Injurious ventilation induces widespread pulmonary epithelial expression of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 messenger RNA. **Critical Care Medicine**, New York, v. 30, n. 8, p. 1693–1700, 2002.
17. CHIUMELLO, D.; PRISTINE, G.; SLUTSKY, A. S. Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of Acute Respiratory Distress Syndrome. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v.160, n. 1, p. 109-116, 1999.
18. WEBB, H. H.; TIERNEY, D. F. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end expiratory pressure. **American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 110, n. 5, p. 556–565, 1974.
19. LICHTWARCK-ASCHOFF, M. et al. An experimental randomized study of five different ventilatory modes in a piglet model of severe respiratory distress. **Intensive Care Medicine**, New York, v. 18, n. 6, p. 339–347, 1992.
20. DREYFUSS, D. et al. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. **The American review of respiratory disease**, Baltimore, v. 137, n. 5, p. 1159-1164, 1988.
21. MUSCEDERE, J. G. et al. Tidal Ventilation at Low Airway Pressures Can Augment Lung Injury. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v. 149, n. 5, p. 1327–1334, 1994.
22. RETAMAL, J. et al. Non-lobar atelectasis generates inflammation and structural alveolar injury in the surrounding healthy tissue during mechanical ventilation. **Critical Care**, London, v. 18, n. 5, p. 505, 2014.
23. SLUTSKY, A. S. History of mechanical ventilation. From Vesalius to Ventilator-induced Lung Injury. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York. 191, n. 10, p. 1106–1115, 2015.
24. COURNAND, A. et al. Physiological studies of the effects of intermittent positive pressure breathing on cardiac output in man. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, Bethesda, v. 152, n. 1, p. 162–174, 1947.

25. FRANK, L.; BUCHER, J. R.; ROBERTS, R. J. Oxygen toxicity in neonatal and adult animals of various species. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 45, n. 5, p. 699–704, 1978.
26. TREMBLAY, L. et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 99, n. 5, p. 944–952, 1997.
27. WARE, L. B.; MATTHAY, M. A. The Acute Respiratory Distress Syndrome. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 342, n. 18, p. 1334–1349, 2000.
28. PINHU, L. et al. Ventilator-associated lung injury. **The Lancet**, London, v. 361, n. 9354, p. 332–340, 2003.
29. FOTHERGILL, J. XI. Observations on a case published in the last volume of the medical essays of recovering a man dead in appearance, by distending the lungs with air. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London**, Edinburgh, v. 43, n. 475, p. 275–281, 1744.
30. WOOLSEY, W. C. Intratracheal insufflation anesthesia. **New York State Journal of Medicine**, Lake Success, v. 12, p. 167–173, 1912.
31. Kumar, A. et al. Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation. **Critical care medicine**, New York, v. 1, n. 4, p. 181–186, 1973.
32. MARCOTTE, R. J. et al. Differential intrabronchial pressures and mediastinal emphysema. **Journal of Thoracic Surgery**, Saint Louis, v. 9, n. 3, p. 346–355, 1940.
33. LENAGHAN, R.; SILVA, Y. J.; WALT, A. J. Hemodynamic alterations associated with expansion rupture of the Lung. **Archives of Surgery**, Chicago, v. 99, n. 3, p. 339–343, 1969.
34. MACKLIN, M. T.; MACKLIN, C. C. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions. **Medicine**, Philadelphia, v. 23, n. 4, p. 281–358, 1944.
35. NENNHAUS, H. P.; JAVID, H.; JULIAN, O. C. Alveolar and pleural rupture. Hazards of positive pressure respiration. **Archives of surgery**, Chicago, v. 94, n. 1, p. 136–141, 1967.
36. STEIER, M. et al. Pneumothorax Complicating Continuous Ventilatory Support. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, Saint Louis, v. 67, n. 1, p. 17–23, 1974.
37. LEWIS, F. R.; BLAISDELL, F. W.; SCHLOBOHM, R. M. Incidence and outcome of posttraumatic respiratory failure. **Archives of Surgery**, Chicago, v. 112, n. 4, p. 436–443, 1977.

38. DE LATORRE, J.; TOMASA, A.; KLAMBURG, J. Incidence of pneumothorax and pneumonediastinum in patients with aspiration pneumonia requiring ventilatory support. **Chest**, Chicago, v. 72, n. 2, p. 141–144, 1977.
39. CULLEN, D. J.; CALDERA, D. L. The incidence of ventilator-induced pulmonary barotrauma in critically ill patients. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 50, n. 3, p. 185,190, 1979.
40. DREYFUSS, D. et al. Intermittent Positive-Pressure Hyperventilation with High Inflation Pressures Produces Pulmonary Microvascular Injury in Rats. **American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 132, n. 4, p. 880–4, 1985.
41. EGAN, B. Y. E. A; NELSON, R. M.; OLVER, R. E. Lung inflation and alveolar permeability to non-electrolytes in the adult sheep in vivo. **The Journal of physiology**, Oxford, v. 260, n. 2, p. 409–424, 1976.
42. EGAN, E. A. Lung inflation, lung solute permeability, and alveolar edema. **Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental and Exercise Physiology**, Bethesda, v. 53, n. 1, p. 121–125, 1982.
43. PARKER, J. C. et al. Lung edema caused by high peak inspiratory pressures in dogs. Role of increased microvascular filtration pressure and permeability. **American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 142, n. 2, p. 321–328, 1990.
44. PARKER, J. C. et al. Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures. **Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental and Exercise Physiology**, Bethesda, v. 57, n. 6, p. 1809–1816, 1984.
45. HERNANDEZ, L. A. et al. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 66, n. 5, p. 2364–2368, 1989.
46. CARLTON, D. P. et al. Lung overexpansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 69, n. 2, p. 577–583, 1990.
47. WANG, T. et al. Endothelial cell signaling and ventilator-induced lung injury: Molecular mechanisms, genomic analyses, and therapeutic targets. **American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology**, Bethesda, v. 312, n. 4, p. L452–L476, 2017.
48. HAMILTON, P. P. et al. Comparison of conventional and high-frequency ventilation: Oxygenation and lung pathology. **Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental and Exercise Physiology**, Bethesda, v. 55, n. 1, p. 131–138, 1983.
49. KAWANO, T. et al. Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 62, n. 1, p. 27–33, 1987.

50. HEFLIN, C.; BRIGHAM, K. L. Prevention by granulocyte depletion of increased vascular permeability of sheep lung following endotoxemia. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 68, n. 5, p. 1253–1260, 1981.
51. JOHNSON, A.; MALIK, A. B. Effect of granulocytopenia on extravascular lung water content after microembolization. **American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 122, n. 4, p. 561–566, 1980.
52. VON BETHMANN, A. N. et al. Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v. 157, n. 1, p. 263–272, 1998.
53. WILSON, M. R. et al. High tidal volume upregulates intrapulmonary cytokines in an in vivo mouse model of ventilator-induced lung injury. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 95, p. 1385–1393, 2003.
54. BRÉGEON, F. et al. Conventional mechanical ventilation of healthy lungs induced pro-inflammatory cytokine gene transcription. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, Amsterdam, v. 132, n. 2, p. 191-203, 2002.
55. HAITSMAN, J. J. et al. Ventilator-induced lung injury leads to loss of alveolar and systemic compartmentalization of tumor necrosis factor- α . **Intensive Care Medicine**, New York, v. 26, n. 10, p. 1515–1522, 2000.
56. IMAI, Y. et al. Intratracheal anti-tumor necrosis factor- α antibody attenuates ventilator-induced lung injury in rabbits. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 87, n. 2, p. 510–515, 1999.
57. NARIMANBEKOV, I. O.; ROZYCKI, H. J. Effect of IL-1 blockade on inflammatory manifestations of acute ventilator-induced lung injury in a rabbit model. **Experimental Lung Research**, London, v. 21, n. 2, p. 239-254, 1999.
58. VLAHAKIS, N. E. et al. Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells in vitro. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v. 277, n. 1, p. L167-L173, 1999.
59. PUGIN, J. et al. Activation of human macrophages by mechanical ventilation in vitro. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, Bethesda, v. 275, n. 6, p. L1040–L1050, 1998.
60. BOS, J. A. H.; LACHMANN, B. Effects of artificial ventilation on surfactant function. **New Aspects on Respiratory Failure**, Berlin, p. 194–208, 1992.
61. FARIDY, E. E. Effect of ventilation on movement of surfactant in airways. **Respiration Physiology**, Amsterdam, v. 27, n. 3, p. 323–334, 1976.
62. FARIDY, E. E. Effect of distension on release of surfactant es excised dogs' lungs. **Respiration Physiology**, Amsterdam, v. 27, n. 1, p. 99–114, 1976.
63. TSUCHIDA, S. et al. Atelectasis causes alveolar injury in nonatelectatic lung regions. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 174, n. 3, p. 279-289, 2006.

64. BORGES, J. B. et al. Early inflammation mainly affects normally and poorly aerated lung in experimental ventilator-induced lung injury. **Critical Care Medicine**, New York, v. 42, n. 4, p. 279–287, 2014.
65. Rouby, J. J. et al. Histologic aspects of pulmonary barotrauma in critically ill patients with acute respiratory failure. **Intensive Care Medicine**, Los Angeles, v. 19, n. 7, p. 383-389, 1993.
66. HENDERSON, W. R.; SHEEL, A. W. Pulmonary mechanics during mechanical ventilation. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, Amsterdam, v. 180, n. 2–3, p. 162–172, 2012.
67. CHIUMELLO, D. et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 178, n. 4, p. 346–355, 2008.
68. HUBMAYR, R. D.; KALLET, R. H. Understanding pulmonary stress-strain relationships in severe ARDS and its implications for designing a safer approach to setting the ventilator. **Respiratory Care**, London, v. 63, n. 2, p. 219–226, 2018.
69. MAKSYM, G. N.; BATES, J. H. T. A distributed nonlinear model of lung tissue elasticity. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 82, n. 1, p. 32–41, 1997.
70. CODE, C. F. et al. Handbook of physiology; a critical, comprehensive presentation of physiological knowledge and concepts. Washington: American Physiological Society, 1959.
71. LANIR, Y. Constitutive Equations for the Lung Tissue. **Journal of Biomechanical Engineering**, New York, v. 105, n. 4, p. 374–380, 1983.
72. SUKI, B.; BARABASI, A. L.; LUTCHEN, K. R. Lung tissue viscoelasticity: a mathematical framework and its molecular basis. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 76, n. 6, p. 2749–2759, 1994.
73. ESCOLAR, J. D.; ESCOLAR, A. Lung hysteresis: a morphological view. **Histology and histopathology**, Murcia, v. 19, n. 1, p. 159–66, 2004.
74. WILSON, T. A. Mechanics of the pressure volume curve of the lung. **Annals of Biomedical Engineering**, New York, v. 9, n. 5–6, p. 439–449, 1981.
75. SUKI, B. et al. Biomechanics of the lung parenchyma: critical roles of collagen and mechanical forces. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 98, n. 5, p. 1892–1899, 2005.
76. HUKINS, D. W. L.; ASPDEN, R. M. Composition and properties of connective tissues. **Trends in Biochemical Sciences**, Cambridge, v. 10, n. 7, p. 260–264, 1985.
77. FUKAYA, H. et al. Mechanical properties of alveolar walls. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 25, n. 6, p. 689–695, 1968.

78. MATSUDA, M.; FUNG, Y. C.; SOBIN, S. S. Collagen and elastin fibers in human pulmonary alveolar mouths and ducts. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 63, n. 3, p. 1185-1194, 1985.
79. MERCER, R. R.; CRAPO, J. D. Spatial distribution of collagen and elastin fibers in the lungs. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 69, n. 2, p. 756–765, 1990.
80. REINHARDT, D. P. et al. Fibrillin-1 and fibulin-2 interact and are colocalized in some tissues. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 271, n. 32, p. 19489–19496, 1996.
81. MEAD, J. Mechanical properties of lungs. **Physiological Reviews**, Bethesda, v. 41, n. 2, p. 281–330, 1961.
82. INGBER, D. E. Mechanical signaling and the cellular response to extracellular matrix in angiogenesis and cardiovascular physiology. **Circulation Research**, Baltimore, v. 91, n. 10, p. 877–887, 2002.
83. THOMPSON, B. T.; CHAMBERS, R. C.; LIU, K. D. Acute Respiratory Distress Syndrome. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 377, n. 6, p. 562–572, 2017.
84. ASHBAUGH, DAVIDG. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome in Adults. **The Lancet**, London, v. 290, n. 7511, p. 319–323, 1967.
85. FAN, E. et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 195, n. 9, p. 1253–1263, 2017.
86. HOWELL, M. D.; DAVIS, A. M. Management of ARDS in Adults. **JAMA**, Chicago, v. 319, n. 7, p. 711, 2018.
87. RANIERI, V. M. et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. **JAMA**, Chicago, v. 307, n. 23, p. 2526–2533, 2012.
88. PEPE, P. E. et al. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. **The American Journal of Surgery**, New York, v. 144, n. 1, p. 124–130, 1982.
89. HUPPERT, L. A.; MATTHAY, M. A.; WARE, L. B. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 40, n. 1, p. 31–39, 2019.
90. KHADAROO, R. G.; MARSHALL, J. C. ARDS and the multiple organ dysfunction syndrome. **Critical Care Clinics**, Philadelphia, v. 18, n. 1, p. 127–141, 2002.

91. KATZENSTEIN, A. L.; BLOOR, C. M.; LEIBOW, A. A. Diffuse alveolar damage—the role of oxygen, shock, and related factors. A review. **The American Journal of Pathology**, Philadelphia, v. 85, n. 1, p. 209–28, 1976.
92. THILLE, A. W. et al. Comparison of the Berlin Definition for Acute Respiratory Distress Syndrome with autopsy. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 187, n. 7, p. 761–767, 2013.
93. PUGIN, J. et al. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. **Critical Care Medicine**, New York, v. 27, n. 2, p. 304–312, 1999.
94. GREENE, K. E. et al. Serial Changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 160, n. 6, p. 1843–1850, 1999.
95. RYAN, D.; FROHLICH, S.; MCLOUGHLIN, P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS. **Annals of Intensive Care**, Heidelberg, v. 4, n. 1, p. 28, 2014.
96. GATTINONI, L.; PESENTI, A. The concept of “baby lung”. **Intensive Care Medicine**, New York, v. 31, n. 6, p. 776–784, 2005.
97. MAUNDER, R. J. Preservation of normal lung regions in the Adult Respiratory Distress Syndrome. **JAMA**, Chicago, v. 255, n. 18, p. 2463, 1986.
98. GATTINONI, L. et al. What has computed tomography taught us about the Acute Respiratory Distress Syndrome? **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 164, n. 9, p. 1701–1711, 2001.
99. GATTINONI, L. et al. Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. **Intensive Care Medicine**, New York, v. 12, n. 3, 1986.
100. GATTINONI, L. et al. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure: computed tomographic scan study. **American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 136, n. 3, p. 730–736, 1987.
101. LANGER, M. et al. The prone position in ARDS patients. **Chest**, Chicago, v. 94, n. 1, p. 103–107, 1988.
102. GATTINONI, L. et al. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 74, n. 1, p. 15–23, 1991.
103. JONES, T. et al. Distribution of extravascular fluid volumes in isolated perfused lungs measured with H₂15O. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 57, n. 3, p. 706–713, 1976.
104. HALES, C. A. et al. Regional edema formation in isolated perfused dog lungs. **Circulation Research**, Baltimore, v. 48, n. 1, p. 121–127, 1981.

105. ALBERT, R. K.; HUBMAYR, R. D. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 161, n. 5, p. 1660–1665, 2000.
106. MALBOUISSON, L. M. et al. Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 161, n. 6, p. 2005–2012, 2000.
107. BELLANI, G. et al. Lungs of patients with acute respiratory distress syndrome show diffuse inflammation in normally aerated regions: A [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/CT study. **Critical Care Medicine**, New York, v. 37, n. 7, p. 2216–2222, 2009.
108. PAPAIZIAN, L.; KLOMPAS, M.; LUYT, C. E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. **Intensive Care Medicine**, New York, v. 46, n. 5, p. 888–906, 2020.
109. KOLOBOW, T. et al. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study. **The American review of respiratory disease**, Baltimore, v. 135, n. 2, p. 312–5, 1987.
110. HAGER, D. N. et al. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 172, n. 10, p. 1241–1245, 2005.
111. YAMADA, H. et al. Acid instillation enhances the inflammatory response to subsequent lipopolysaccharide challenge in rats. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 162, n. 4, p. 1366–1371, 2000.
112. PFEIFER, R. et al. Development of a standardized trauma-related lung injury model. **Journal of Surgical Research**, Philadelphia, v. 196, n. 2, p. 388–394, 2015.
113. HOEGL, S. et al. Capturing the multifactorial nature of ARDS - “Two-hit” approach to model murine acute lung injury. **Physiological Reports**, Malden, v. 6, n. 6, p. e13648, 2018.
114. HICKLING, K. G.; HENDERSON, S. J.; JACKSON, R. Intensive care medicine originals low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. **Intensive Care Med**, New York, v. 16, n. 6, p. 372-377.
115. HICKLING, K. G. et al. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: A prospective study. **Critical Care Medicine**, New York, v. 22, n. 10, p. 1568–1578, 1994.
116. VILLAR, J. et al. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress

syndrome: A randomized, controlled trial. **Critical Care Medicine**, New York, v. 34, n. 5, p. 1311–1318, 2006.

117. GATTINONI, L. et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 354, n. 17, p. 1775–1786, 2006.

118. BORGES, J.B. et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 174, n. 3, p. 268-278, 2006.

119. BROWER ROY G et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 351, n. 4, p. 327–336, 2004.

120. MEADE, M. O. et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. **JAMA**, Chicago, v. 299, n. 6, p. 637, 2008.

121. MERCAT, A. et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. **JAMA**, Chicago, v. 299, n. 6, p. 646, 2008.

122. KACMAREK, R. M. et al. Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome. **Critical Care Medicine**, New York, v. 44, n. 1, p. 32–42, 2016

123. BRIEL, M. et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. **JAMA**, Chicago, v. 303, n. 9, p. 865, 2010.

124. CAVALCANTI, A. B. et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (peep) vs low peep on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a Randomized Clinical Trial. **JAMA**, Chicago, v. 318, n. 14, p. 1335–1345, 2017.

125. TALMOR, D. et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 359, n. 20, p. 2095–2104, 2008.

126. BEITLER, J. R. et al. Effect of titrating positive end-expiratory pressure (peep) with an esophageal pressure-guided strategy vs an empirical high peep-fio₂ strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome: a Randomized Clinical Trial. **JAMA**, Chicago, v. 321, n. 9, p. 846–857, 2019.

127. MATUTE-BELLO, G.; FREVERT, C. W.; MARTIN, T. R. Animal models of acute lung injury. **American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology**, Bethesda, v. 295, n. 3, p. L379-99, 2008.

128. RAETZ, C. R. H. et al. Gram-negative endotoxin: an extraordinary lipid with profound effects on eukaryotic signal transduction. **The FASEB Journal**, Bethesda, v. 5, n. 12, p. 2652–2660, 1991.
129. BECK-SCHIMMER, B. et al. Alveolar macrophages regulate neutrophil recruitment in endotoxin-induced lung injury. **Respiratory Research**, London, v. 6, n. 1, p. 61, 2005.
130. KABIR, K. et al. Characterization of a Murine Model of Endotoxin-Induced Acute Lung Injury. **Shock**, Augusta, v. 17, n. 4, p. 300–303, 2002.
131. LIU, D. D.; HSIANG HSU, Y.; CHEN, H. I. Endotoxin-induced acute lung injury is enhanced in rats with spontaneous hypertension. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, Oxford, v. 34, n. 1–2, p. 61–69, 2007.
132. HIRANO, S. Migratory responses of PMN after intraperitoneal and intratracheal administration of lipopolysaccharide. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, Bethesda, v. 270, n. 5, p. L836–L845, 1996.
133. TAPPING, R. I. et al. Toll-like receptor 4, but not toll-like receptor 2, is a signaling receptor for *escherichia* and *salmonella* lipopolysaccharides. **The Journal of Immunology**, Baltimore, v. 165, n. 10, p. 5780–5787, 2000.
134. BANNERMAN, D. D.; GOLDBLUM, S. E. Mechanisms of bacterial lipopolysaccharide-induced endothelial apoptosis. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, Bethesda, v. 284, n. 6, p. L899–L914, 2003.
135. TOBIAS, P. S.; SOLDAU, K.; ULEVITCH, R. J. Isolation of a lipopolysaccharide-binding acute phase reactant from rabbit serum. **The Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 164, n. 3, p. 777–793, 1986.
136. KATO, S. et al. Endotoxin-induced chemokine expression in murine peritoneal mesothelial cells: the role of toll-like receptor 4. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 15, n. 5, p. 1289–99, 2004.
137. WRIGHT, S. D. et al. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. **Science**, Washington, v. 249, n. 4975, p. 1431–1433, 1990.
138. DA FONSECA, L. M. C. et al. Emphysema induced by elastase enhances acute inflammatory pulmonary response to intraperitoneal LPS in rats. **International journal of experimental pathology**, Oxford, v. 97, n. 6, p. 430–437, 2016.
139. BIANCHI, A. M. A. et al. The effects of prone position ventilation on experimental mild acute lung injury induced by intraperitoneal lipopolysaccharide injection in rats. **Lung**, New York, v. 194, n. 2, p. 193–199, 2016.

140. ROJAS, M. et al. Endotoxin-induced lung injury in mice: structural, functional, and biochemical responses. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, Bethesda, v. 288, n. 2, p. L333–L341, 2005.

141. BLACKWELL, T. S. et al. Chemotactic gradients predict neutrophilic alveolitis in endotoxin-treated rats. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 159, n. 5, p. 1644–1652, 1999.

142. STEINMÜLLER, M. et al. Endotoxin induced peritonitis elicits monocyte immigration into the lung: implications on alveolar space inflammatory responsiveness. **Respiratory Research**, London, v. 7, n. 1, p. 30, 2006.

143. HE, Z.; ZHU, Y.; JIANG, H. Inhibiting toll-like receptor 4 signaling ameliorates pulmonary fibrosis during acute lung injury induced by lipopolysaccharide: an experimental study. **Respiratory Research**, London, v. 10, n. 1, p. 126, 2009.

144. MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL – CONCEA. Diretriz brasileira para o cuidado e a utilização de animais para fins científicos e didáticos – DBCA, Brasília, 2013.

145. Giannella-Neto, A. et al. Design and calibration of unicapillary pneumotachographs. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 84, n. 1, p. 335-343.

ANEXOS

ANEXO A

Comprovante do parecer da comissão de ética na experimentação animal (CEEA).



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA**

CERTIFICADO

A COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da PRÓ-REITORIA DE PESQUISA/UFJF, em reunião realizada em 02/04/2019, analisou o protocolo nº. 004/2019 intitulado "Efeitos da atelectasia sobre a lesão pulmonar aguda leve a moderada induzida por injeção intraperitoneal de lipopolissacáride em ratos Wistar", projeto de pesquisa sob a responsabilidade de Maycon de Moura Reboredo e colaboração de Bruno do Valle Pinheiro, Leda Marília Fonseca Lucinda e Lídia Maria Carneiro da Fonseca, a ser realizado no período de 02/05/2019 a 31/07/2021. Por estar de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), foi aprovado pela CEUA. Serão utilizados 64 ratos heterogênicos Wistar machos com 90 dias, projeto a ser realizado no Biotério do Centro de Biologia da Reprodução no Campus da Universidade Federal de Juiz de Fora. O prazo de validade desse certificado é equivalente a vigência do projeto prorrogável por mais um ano, desde que seja enviada justificativa a CEUA durante a vigência do projeto de acordo com orientação técnica do CONCEA.

CERTIFICATE

We certify that the protocol n. 004/2019- CEUA about "Efeitos da atelectasia sobre a lesão pulmonar aguda leve a moderada induzida por injeção intraperitoneal de lipopolissacáride em ratos Wistar", under responsibility of Maycon de Moura Reboredo and collaboration of Bruno do Valle Pinheiro, Leda Marília Fonseca Lucinda and Lídia Maria Carneiro da Fonseca, is in agreement with the Ethical Principles in Animal Research adopted by Brazilian Council for Control of Animal Experimentation (Concea) and was approved by the PRÓ-REITORIA DE PESQUISA/UFJF - ETHICAL COMMITTEE FOR ANIMAL HANDLING (CEUA) in 04/02/2019. For the development of this research 64 males of Wistar rats with 90 days old, will be delivered as requested in the period of 05/02/2019 to 07/31/2021. The Project will be performed at Center of Reproduction Biology located at Federal University of Juiz de Fora. The term of validity of this certificate might be extended for one more year by means of justification during the period of validity.

Juiz de Fora 30 de abril de 2019.

Coordenadora
CEUA

Vice-Coordenadora
CEUA